



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Morbi-mortalité des hépatectomies après radioembolisation : retour
d'expériences à propos d'une série rétrospective multicentrique
française**

Présentée et soutenue publiquement le 17/04/2024 à 18h
au Pôle Recherche
par **Céline DANANAI**

JURY

Président :

Madame le Professeur Stéphanie TRUANT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Madame le Docteur Géraldine SERGENT

Madame le Docteur Clio BAILLET

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume MILLET

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	7
A. Épidémiologie	7
B. Classification BCLC et prise en charge du CHC	8
C. La radioembolisation trans artérielle	12
1. <i>Principe.....</i>	12
2. <i>Historique et évolution de l'indication</i>	12
3. <i>Les essais randomisés.....</i>	16
4. <i>Synthèse.....</i>	17
D. TARE et chirurgie.....	18
E. Recommandations et perspectives	20
1. <i>Recommandations européennes – EASL 2018 (34).....</i>	20
2. <i>Recommandation française – TNCD 2021 (4).....</i>	21
3. <i>Perspective</i>	22
F. Objectif	23
II. METHODE.....	24
A. Population.....	24
B. La TARE	24
1. <i>Indication</i>	24
2. <i>Procédure en deux temps : work up et radioembolisation.....</i>	25
C. L'hépatectomie	27
D. Critère(s) de jugement principal et secondaires	27
E. Calcul du score de risque de fistule biliaire selon K. Mohkam et al.	28
F. Analyse statistique et déclaration légale.....	29
III. RESULTATS.....	30
A. Population.....	30
B. Morbi-mortalité globale de la cohorte	32
C. Complications biliaires	34
D. Récidive et survie globale.....	37
IV. DISCUSSION.....	38
A. Hypothèse de la cholangite ischémique	39
1. <i>A propos d'un cas</i>	39
2. <i>D'un point de vue anatomique.....</i>	41
3. <i>D'un point de vue anatomopathologique</i>	43
4. <i>Influence de la dose injectée et effet rémanent</i>	45
B. Les limites.....	48
C. La radioembolisation en néoadjuvant, une bonne idée ?.....	49
V. CONCLUSION	51

ABREVIATIONS

AFP: alpha foetoprotein

ALLPS: Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged Hepatectomy

ASA: American Society of Anesthesiologists

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC : carcinome hépatocellulaire

DC : Dindo Clavien

DRA : détresse respiratoire aigüe

DOA : décompensation oedémato-ascitique

EASL: European Association for the study of the Liver

EP : embolie pulmonaire

HTA: hypertension artérielle

IH: insuffisance hépatique

IRA: insuffisance rénale aigüe

ISGLS: International Study Group of Liver Surgery

NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease

OH: alcool

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RAU : rétention aigüe d'urine

RILD: radio induced liver disease

TACE: trans arterial chemoembolization

TARE: trans arterial radioembolization

TH: transplantation hépatique

TNCD : Thésaurus national de chirurgie digestive

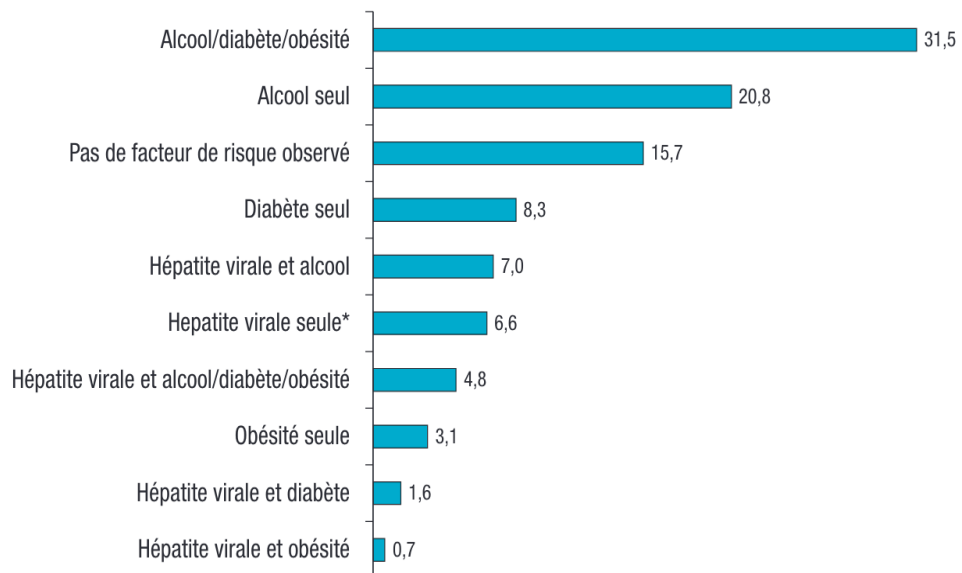
I. INTRODUCTION

A. Épidémiologie

Selon l'Institut National du Cancer, le carcinome hépatocellulaire est le cancer primitif du foie le plus fréquent, responsable d'environ 11 000 nouveaux cas en 2023. Le CHC est un cancer 4 fois plus fréquent chez l'homme mais son incidence augmente chez la femme.

La littérature montre que plus de 80% des CHC surviennent sur foie de cirrhose, elle-même provoquée par plusieurs facteurs de risque : les hépatites virales B et C, le diabète, l'alcoolisme chronique et enfin le surpoids et l'obésité.

En France et plus largement dans les pays occidentaux, la consommation excessive d'alcool, le diabète et l'obésité sont largement responsables de la majorité des CHC (1). Par ailleurs, si l'indice de masse corporelle est supérieur à 35 kg/m², l'hépatotoxicité de l'alcool est multipliée par 2 en faveur d'un effet synergique de l'association des facteurs de risque (2).



* Hors co-infection HVB-HVC.

Figure 1 : fréquence des facteurs de risque en pourcentage des CHC en France métropolitaine d'après Kudjawa et al. 2020 (1)

Selon l'institut national du cancer, le taux de survie à 5 ans des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 est de moins de 20%, principalement en raison d'un diagnostic tardif. En effet, 75% des CHC sont diagnostiqués, soit à un stade évolué (maladie multifocale, métastatique, thrombose porte tumorale par exemple), soit alors que la cirrhose sous-jacente est décompensée et sont alors traités de façon palliative, avec une survie médiane inférieure à 12 mois. Quand le diagnostic est précoce et qu'une prise en charge curative est possible, la survie est alors à plus de 5 ans. Cela justifie l'introduction d'une politique de dépistage du CHC par imagerie semestrielle chez les patients suivis pour cirrhose.

B. Classification BCLC et prise en charge du CHC

Après réalisation du bilan d'extension loco-régional et à distance, la maladie est classée selon la classification de BCLC(3). Cette classification en 5 stades a été créée en 1999 pour définir la meilleure stratégie de prise en charge, en fonction de l'extension de la maladie et de la gravité de cirrhose sous-jacente :

- Stade 0 : CHC unique, inférieur ou égal à 2 cm, avec fonction hépatique préservée chez un patient en bon état général. La prise en charge sera alors curative par destruction percutanée ou résection chirurgicale
- Stade A : CHC unique ou 3 lésions inférieurs à 3 cm, adapté à une prise en charge curative.
 - La chirurgie est recommandée pour les lésions uniques avec fonction hépatique préservée
 - En cas de lésions multiples de petites tailles avec fonction hépatique préservée, la stratégie repose sur l'ablation ou la transplantation hépatique lorsque celle-ci est possible

- Si la fonction hépatique est altérée (hypertension portale et/ou bilirubine augmentée), la transplantation hépatique permet le traitement de la cirrhose et du cancer.
- Stade B : CHC multifocal supérieur à 3 lésions sans invasion vasculaire ni propagation extra hépatique. L'objectif thérapeutique est un traitement locorégional, plus ou moins dans le cadre d'essai randomisé contrôlé.
- Stade C : CHC avec invasion vasculaire ou propagation extra hépatique avec fonction hépatique préservée. La stratégie repose sur les traitements systémiques, là aussi plus ou moins dans le cadre d'essai randomisé.
- Stade D : CHC symptomatique avec défaillance hépatique sévère (sous la forme d'ascite incontrôlée, une bilirubine élevée, une albumine inférieure à 30 g/L, un CHC supérieur à 50% de la surface hépatique totale), l'objectif étant ici les soins de confort.

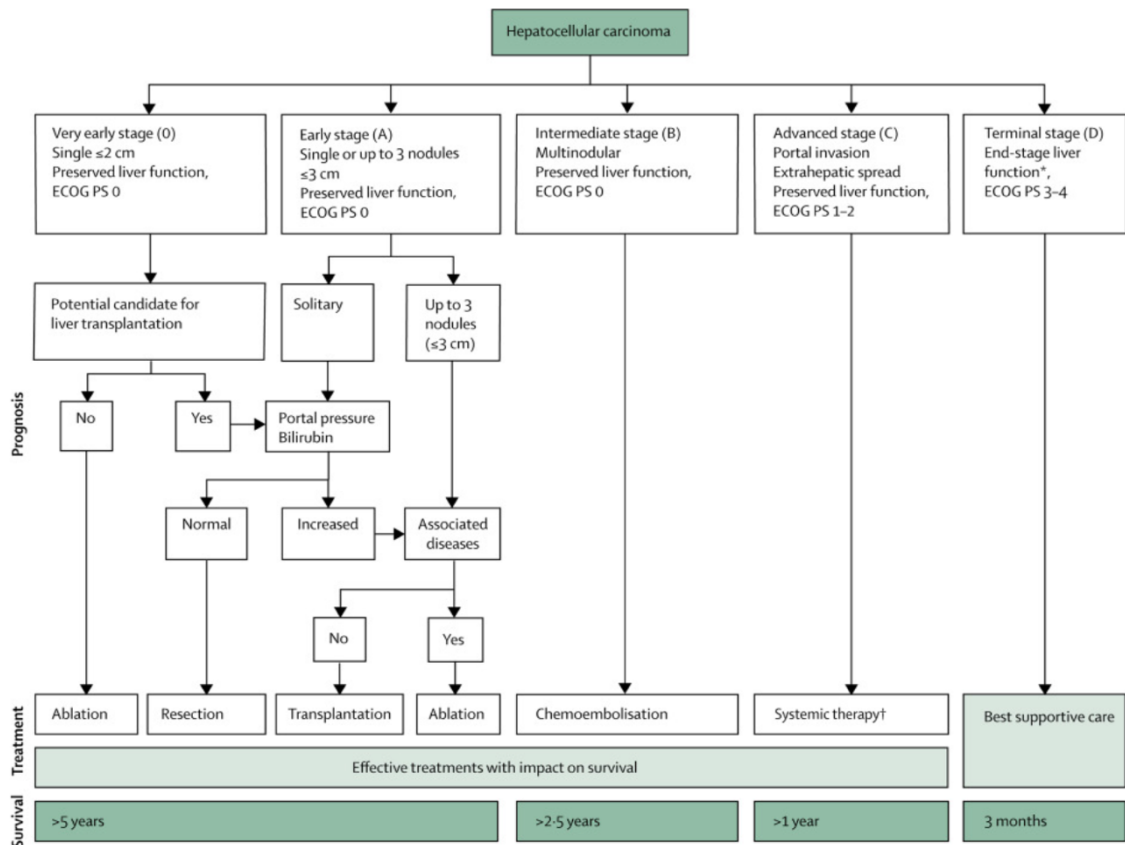


Figure 2 : schématisation de la prise en charge et du pronostic du CHC, issu du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (4)

La stadification selon BCLC permet ainsi d'orienter les patients vers les différentes stratégies curatives ou palliatives. Elle présente cependant des limites de par le fait qu'elle intègre des éléments en lien avec la pathologie oncologique mais également avec la cirrhose sous-jacente. Par exemple, un patient qui présente un seul nodule de petite taille se développant sur une cirrhose terminale est classé stade D sans que la décompensation ne soit en lien avec le CHC. D'après le BCLC, ce patient relève de soins de support alors qu'il tirera si celle-ci est possible un grand bénéfice de la greffe. A contrario, un temps de doublement très rapide et un taux d'AFP très élevé devrait peut-être faire reconsidérer la greffe chez un patient pourtant BCLC B.

Les premiers patients transplantés pour CHC avaient des survies à 5 ans inférieures à 50%, résultat difficilement acceptable dans un contexte de pénurie de greffon (la survie à 5 ans des greffés pour cirrhose est de 70%). C'est pourquoi, en 2012, a été créé le score AFP par l'agence de bio médecine (5). Il s'agissait de mieux sélectionner pour la transplantation hépatique les patients atteints d'un CHC sur foie de cirrhose avec, pour objectif, la même survie à 5 ans que les patients transplantés pour étiologie bénigne. Avoir un score inférieur ou égal à 2 donnait des survies à 5 ans de 70%, validant l'hypothèse de départ.

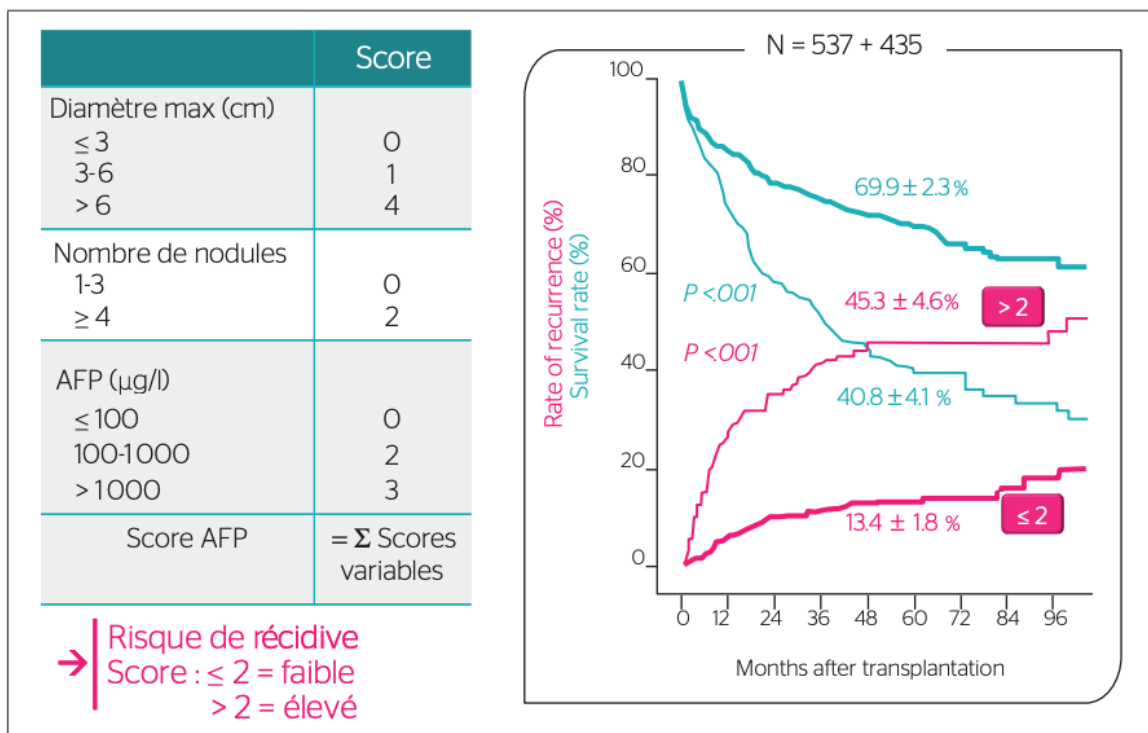


Figure 3 : tableau du score AFP et résultats en termes de survie globale et survie sans récurrence selon un score seuil de 2, image extraite de l'agence de biomédecine.

Concernant la résection chirurgicale, elle n'était réservée initialement qu'aux CHC BCLC 0-A en fonction de la charge et de l'emplacement de la tumeur, chez des patients avec une fonction hépatique préservée. L'évaluation de la fonction hépatique repose dans un premier temps sur le score de Child-Pugh mais également sur l'évaluation du degré d'hypertension portale par la recherche de varice œsophagienne,

de taux de plaquettes mais surtout par la mesure directe du gradient de pression porto-systémique.

C. La radioembolisation trans artérielle

1. *Principe*

La TARE est une technique de radiologie interventionnelle consistant en l'injection de microbilles de 20 à 30 μm de diamètre, marquées à l'yttrium 90 de façon sélective dans une artère à destinée tumorale. Elle repose donc sur un principe essentiel : la vascularisation tumorale principalement artérielle contrairement au parenchyme hépatique vascularisé par le système porte. Contrairement à la TACE, la TARE n'est pas à l'origine d'une ischémie artérielle, seulement d'une radiothérapie de proximité. L'yttrium 90 est un émetteur de particule bêta avec une énergie maximum de 2 mEv, irradiant sur un diamètre maximum de 1 cm autour des sphères, à l'origine de la destruction des cellules tumorales. Cela se traduit sur l'imagerie par la persistance d'une lésion d'allure nécrotique c'est-à-dire ne prenant pas le contraste.

La procédure se déroule en deux temps :

- Un work up à l'albumine marquée au Technétium permettant d'éliminer d'éventuels shunts digestif et pulmonaire, et de calculer la dosimétrie
- La radioembolisation à l'yttrium 90, 15 jours plus tard

2. *Historique et évolution de l'indication*

Cette technique se développe d'abord aux USA, à partir des années 1960, dans le cadre de la prise en charge de tumeurs hépatiques, primitives ou métastatiques(6). A l'époque, seulement 20 à 35 Gy était injectés, la crainte principale étant l'apparition d'un syndrome de *radiation-induced liver disease* (RILD). Entre 1960 et les années

2000, seuls des case report et des études animales sont publiés (7).

À partir des années 2000, la technique va connaître son essor notamment grâce à l'implication de R. Salem, radiologue interventionnel au *Northwestern Memorial Hospital*, à Chicago dans l'Illinois.

En 2002, R. Salem et al. écrit sa première étude observationnelle sur la radioembolisation dans le CHC chez des patients Okuda I et II avec des résultats encourageants sur la survie globale (8).

En 2004, ils étudient la radioembolisation pour des CHC non résécables chez des patients majoritairement Child-Pugh A, entre 135 et 150 Gy. L'objectif était de réduire la charge tumorale pour retarder l'évolution de la maladie et augmenter la survie globale. Ils concluent favorablement en disant que si les patients sont bien sélectionnés (Child-Pugh A et état général conservé), la survie globale est similaire à celle de la TACE (9).

La même année, ils réalisent une tentative sur 15 patients avec un CHC et une thrombose porte. Cinq patients vont présenter une élévation de la bilirubine mais globalement la tolérance est bonne. Ils concluent donc à la faisabilité de la TARE en cas de thrombose porte (10).

En 2005, J. Goin et al. affinent les critères de sélection des patients tirant un bénéfice de la TARE en effectuant une étude de stratification du risque de mortalité après radioembolisation : les patients à haut risque ont une mortalité à 3 mois de 50% (dont 64% avec seulement un facteur de risque), contre 7% pour ceux à faible risque (11).

Les facteurs déterminants le patient comme étant à haut risque étaient les suivants :

- CHC infiltrant
- Volume tumoral supérieur à 70% du volume du foie total
- Tumeurs multifocales non dénombrables

- Cytolyse supérieure à 5 fois la normale
- Radioembolisation bilobaire
- Patients avec de lourdes comorbidités

De plus, un cas de décès secondaire à une fibrose pulmonaire a été mentionné. La dosimétrie pulmonaire était estimée à 56 Gy.

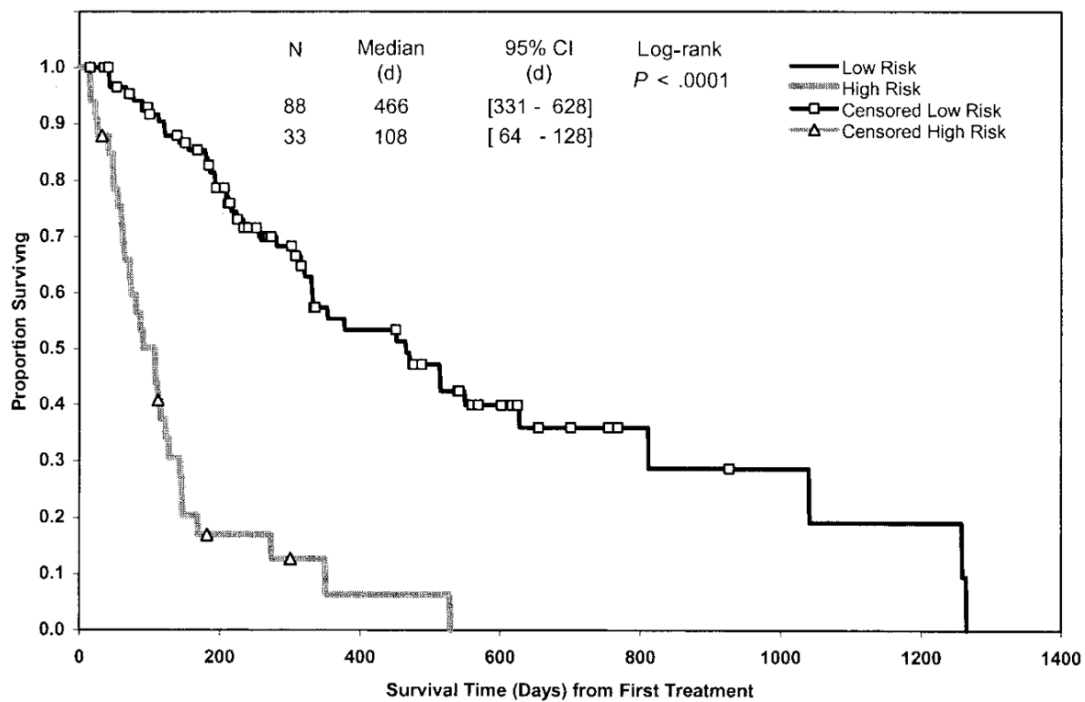


Figure 4: courbe de Kaplan Meier comparant la survie globale entre les groupes à faible et haut risque extraite de l'étude J. Goin et al. (11)

Au fur et à mesure des années, l'indication s'affine progressivement pour devenir semblable aux indications de la TACE auxquels s'ajoutent les CHC avec thrombose(s) porte(s). R. Salem et K. Thurston publient d'ailleurs dès 2006 une aide à la pratique de la radioembolisation et recommande la TARE pour des CHC localisés (en tolérant les ganglions régionaux) chez des patients avec des comorbidités minimales et une bonne fonction hépatique (12).

L'équipe de R. Salem publie en 2010 les résultats d'une cohorte prospective longitudinale de 291 patients, suivie entre 2004 et 2008, ayant bénéficié d'une ou plusieurs séances de TARE pour des CHC BCLC A, B, C ou D (13). La dose médiane injectée à la tumeur est alors de 103 Gy. Les résultats sont encourageants pour les CHC sur foie de cirrhose Child-Pugh A avec ou sans thrombose porte, les CHC sur foie de cirrhose Child-Pugh B sans thrombose ne porte ni métastase. En se basant sur la survie globale en fonction du stade BCLC, il ne semble pas y avoir d'intérêt dans les CHC BCLC A et D.

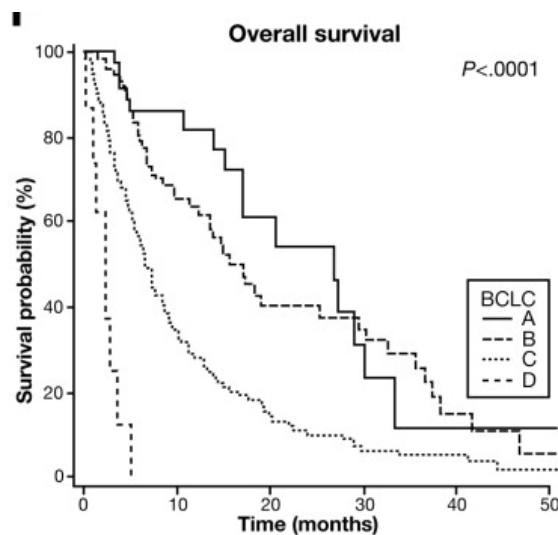


Figure 5: Survie globale de Kaplan Meier selon le stade BCLC, selon R. Salem et al. (13)

Parallèlement aux études permettant d'affiner l'indication de la TARE, des études de dosimétrie tumorale permettent d'établir une **relation dose dépendante** de la réponse tumorale. En 2021, ils publient l'étude LEGACY, étude observationnelle multicentrique rétrospective sur 162 patients, qui rend compte des résultats de la TARE sur des CHC BCLC A avec une dose médiane de 410 Gy (14). Quatre-vingt-quatre pourcents des patients sont en réponse complète à l'imagerie. Trente-quatre patients vont bénéficier d'une transplantation hépatique ultérieurs et 11, une résection hépatique secondaire, mettant en évidence une réponse complète anatomopathologique quand la dose

injectée à la tumeur est d'au moins 400 Gy. C'est ainsi qu'apparaît la notion de segmentectomie radicale et la dose seuil tumoricide de 400 Gy.

D'autre part, plusieurs études mettent en évidence un second avantage de la TARE, à savoir l'**hypertrophie controlatérale** au lobe hépatique radioembolisé.

En 2013, M. Vouche et al. publie une première étude sur la radioembolisation lobaire pour des cancers primitifs du foie (CHC ou CCK) ou métastase(s) hépatique(s) d'un cancer colorectal, initialement non résécables à cause de la proximité d'un pédicule vasculaire noble ou d'un futur foie restant insuffisant (15). En plus d'une régression significative de la masse tumorale à l'imagerie, ils mettent en évidence une hypertrophie de 45% (5-86) du parenchyme hépatique à 9 mois de la TARE. Ils mentionnent également dans l'article une baisse significative de l'AFP en faveur d'un *dowstanging* biologique.

En 2020 paraît une étude coréenne évaluant la radioembolisation préopératoire pour des CHC supérieurs à 5 cm non résécables d'emblée chez 5 patients. La dose lobaire injectée est comprise entre 180 et 240 Gy. L'hypertrophie hépatique controlatérale est significative, avec un futur foie restant passant de 27 +/- 3 à 38.1 +/- 6.6% du foie total à 3 mois de la TARE. Ils mettent également en évidence un bon contrôle biologique avec notamment un taux d'AFP supérieur à 5 000 ng/mL avant la TARE passant à 18 ng/mL en pré opératoire (16).

3. *Les essais randomisés*

En ce qui concerne les essais randomisés, 5 essais de phase III ont été publiés, l'objectif étant de démontrer la supériorité de la radioembolisation plus ou moins l'immunothérapie sur l'immunothérapie seule ou sur la TACE :

- L'essai **SARAH**, publié en 2021, compare le sorafénib et la TARE chez 450 patients en bon état général, pour des CHC BCLC C sur cirrhose Child-Pugh A ou B7 (17). Il n'y a pas de différence en termes de survie globale. En revanche, le taux de réponse objective radiologique est meilleur dans le groupe TARE avec par ailleurs, une meilleure tolérance clinique.
- Ces résultats sont confirmés dans l'essai randomisé **SirVsNib**, publié en 2018 (18)
- L'essai **SORAMIC**, comparant le sorafénib seul à la TARE + SORAFENIB (19). Là aussi il n'y a pas de différence significative en termes de survie globale même si les analyses en per protocole semblent en faveur d'un gain de survie dans le groupe sorafénib + TARE (14.1 mois vs 11.1 mois).
- En ce qui concerne la comparaison entre la TACE et la TARE, deux études randomisées prospectives ont été réalisées mettant en évidence un temps de survie sans progression significativement plus long avec la TARE mais avec des résultats contradictoires en ce qui concerne la survie globale (20,21)

4. *Synthèse*

La radioembolisation se positionne comme un traitement palliatif avec des survies globales pour les CHC BCLC A moins bonnes que la prise en charge curative quand elle est possible. Mais pour les CHC diagnostiqués à un stade localement avancé (du fait de la charge tumorale ou de l'envahissement vasculaire), elle apporte ce qui semble être un bon contrôle régional tumoral, à la fois scannographique et biologique, tout en préservant, voir même en optimisant, le parenchyme hépatique sain. Il manque à ce jour des essais randomisés pour mieux définir la place de la TARE par rapport à la TACE.

D. TARE et chirurgie

Dans les suites d'excellentes réponses morphologiques et biologiques après radioembolisation, se pose la question de l'éventualité d'une résection secondaire (chirurgie d'« opportunité »). En 2005, L. Kulik et al. publient le premier case report d'un patient transplanté après radioembolisation pour CHC (22). A noter, à 4 mois de la transplantation hépatique, la présence d'une sténose de l'anastomose cholédoco-cholédocienne ayant nécessité une dilatation endoscopique avant la mise en place d'un stent.

En 2006, ils publient la première étude de radioembolisation sur CHC non résécable comme technique permettant le *dowstaging* et la transition vers la greffe, la résection ou la radiofréquence (23). Dans une cohorte de 35 patients UNOS T3, 23 patients vont être rétrogradés en T2, 8 patients vont bénéficier d'une TH et 1 d'une résection, avec des survies encourageantes (à 1, 2 et 3 ans, respectivement 84%, 54% et 27%). Ils ne mentionnent pas les

complications post-opératoires.

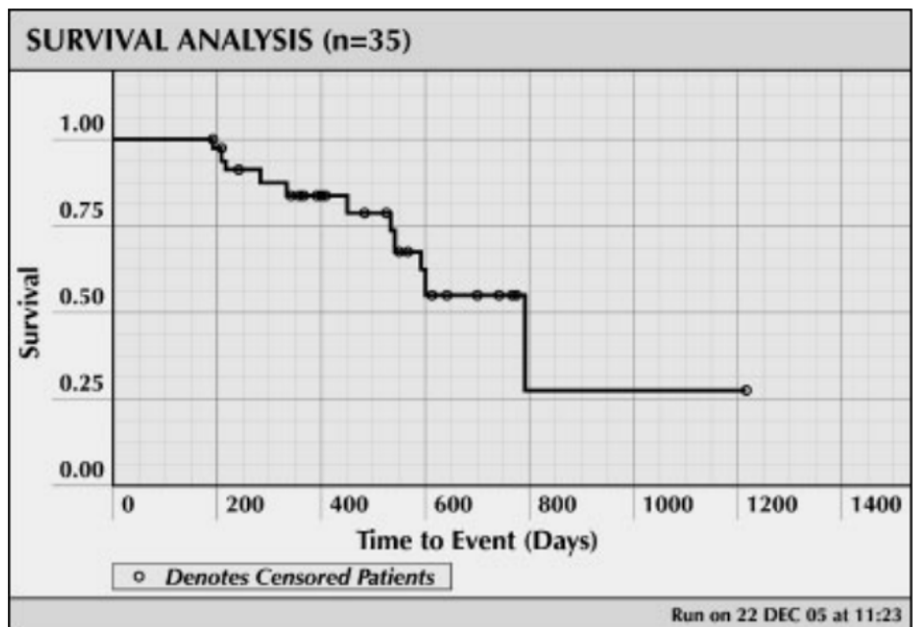


Figure 6: Courbe de Kaplan Meier des patients ayant bénéficié d'une TARE puis d'une prise en charge chirurgicale, survie médiane de 26 mois (23)

En plus de l'hypertrophie hépatique controlatérale et du contrôle tumoral, la TARE peut servir de **test de stress sur les foies cirrhotiques** permettant de sélectionner les bons candidats pour la chirurgie.

Par ailleurs, la TARE comparé à la TACE n'améliore pas la survie globale mais les patients accèdent plus facilement à la transplantation hépatique après TARE (24,25). D'une part grâce à une meilleure réponse tumorale radiologique (diminution de la taille), d'autre part devant une meilleure réponse biologique (diminution de l'AFP). Plusieurs études, de tous les continents, toutes rétrospectives et de faibles effectifs ont été publiées en faveur d'une innocuité de la chirurgie après TARE. Cette prise en charge innovante permet en effet une chirurgie d'opportunité pour des CHC initialement localement avancés non résécables, potentiellement dans le cadre de CHC BCLC C, avec un impact sur la survie globale évident.

Cependant, certains points, peu mis en avant dans leurs études respectives, méritent d'être mentionnés :

- La majoration des difficultés per-opératoires (15,26)
 - o La radioembolisation induit une nécrose tumorale, à l'origine d'une réaction inflammatoire parfois importante, plusieurs fois décrite dans la littérature. Cette inflammation, à l'origine d'adhérences, peut compliquer l'hépatectomie se traduisant par une majoration des durées opératoires et des pertes sanguines. La voie d'abord mini-invasive n'est alors pas privilégiée surtout en cas d'hépatectomie majeure.
 - o L'étude espagnole de D. Aliseda et al. publiée en 2023 mentionne une reprise précoce pour perforation grêlique
- Une fréquence importante de complications biliaires
 - o Plusieurs études, qui sont en faveur de la chirurgie post TARE, évoquent

malgré tout une fréquence particulièrement élevée des complications biliaires (26–29)

- Cependant, devant le faible effectif des études, l'incidence est peu interprétée par les auteurs
- Une morbi-mortalité post-opératoire importante (30–32)
 - Les fistules biliaires sont potentiellement graves pouvant être à l'origine de sepsis et décès à long terme (29)
 - Une étude américaine publiée en 2015 par L. Henry et al. évoque une majoration de la morbi-mortalité post opératoire ; cette étude faisant état de 3 décès sur 9 patients opérés (33)

E. Recommandations et perspectives

1. *Recommandations européennes – EASL 2018 (34)*

La mise en place d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant n'est pas recommandé. Cette recommandation est basée sur une méta-analyse publiée en 2009, regroupant toutes les dernières études randomisées testant un traitement néoadjuvant/adjuvant dans la prise en charge du CHC. Cependant, ces études sont anciennes (avant les années 2000), donc sans évaluation de la TARE.

Concernant la TH, les recommandations de l'EASL valident la greffe pour les CHC respectant les critères de Milan et avec un score AFP inférieur à 2. Cependant, ils mentionnent également une possibilité de *downstaging* permettant l'accès à la greffe pour des CHC initialement non éligibles.

L'invasion macrovasculaire est une contre-indication définitive à la greffe à l'exception des thromboses distales ayant répondues à une technique loco-régionale (le débat reste ouvert dans le cadre de la recherche). Cela sous-entend bien sur la

radioembolisation car il s'agit de la seule technique de prise en charge locorégionale autorisée en cas de thrombose porte.

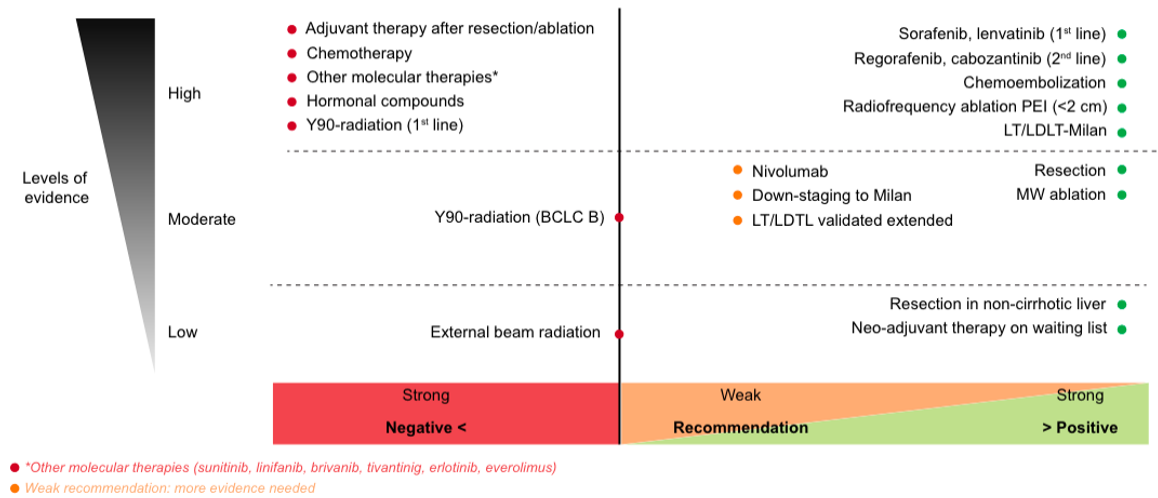


Figure 7: niveau de recommandation des traitements néoadjuvants et adjuvants dans la prise en charge du CHC (34)

2. Recommandation française – TNCD 2021 (4)

De la même façon, le TNCD évoque aussi la TARE (et la TACE) comme traitement d'attente de la transplantation hépatique quand la résection ou la destruction percutanée n'est pas réalisable. Par ailleurs, à chaque fois qu'un patient ayant bénéficié d'une TARE (ou TACE) présente un *dowstaging* lésionnel, l'indication de greffe doit être impérativement rediscuté en RCP. Cette recommandation est basée sur un essai randomisé italien publié dans le Lancet en 2020, mettant en évidence une augmentation de la survie globale dans le groupe TARE puis transplantation (35).

Ensuite, la **radioembolisation** est évoquée dans les prises en charge palliatives :

- Pour des CHC BCLC A dans le cadre des segmentectomies radicales (« à l'américaine »), en se basant sur l'étude LEGACY (14), avec cependant une réserve émise sur le manque de recul à long terme. Cela reste donc une option en cas de contre-indication à la résection chirurgicale ou l'ablation percutanée

- Pour les CHC BCLC B et C, mais sans avantage en termes de survie globale par rapport à la TACE ou à l'immunothérapie dans les études randomisées prospectives (17,18,36).

3. *Perspective*

A l'issu de ces études, on commence à envisager la TARE :

- Comme alternative à l'ablation percutanée dans la prise en charge « curative » des CHC BCLC A pour une dose à la tumeur supérieure à 400 Gy, aussi appelée segmentectomie radique, plutôt réalisée aux USA
- Comme traitement d'attente à la TH pour les CHC BCLC A ou B
- Comme traitement « néoadjuvant », avant résection hépatique secondaire pour des CHC non résécables d'emblée en raison de sa localisation ou d'un futur foie restant insuffisant.
 - o Bien que cette indication ne soit pas dans les recommandations européennes et françaises, il s'agit d'une pratique admise au sein des comités d'experts, mais qui ne concerne que peu de patients finalement
 - o Cette catégorie de CHC peut se présenter sous la forme d'un CHC BCLC C localisé, c'est-à-dire avec thrombose porte non tronculaire et/ou symptomatique et/ou charge tumorale importante, si la réponse tumorale est suffisante pour envisager une chirurgie secondaire

C'est dans ce contexte qu'ont été publiés des recommandations d'expert de la TARE néoadjuvante en 2022 (37) et que la prise en charge des CHC selon le stade BCLC a été retravaillée permettant l'accès à la TH chez les patients ayant bien répondu (38).

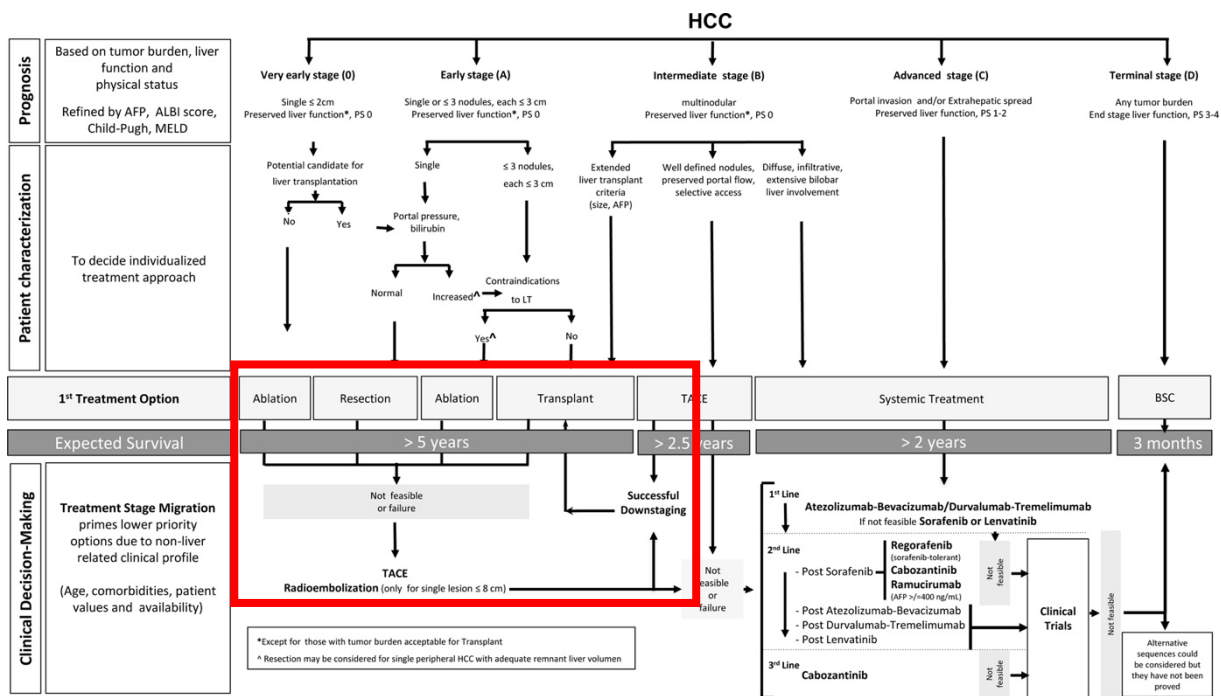


Figure 8: Mise à jour de la prise en charge des CHC selon la classification BCLC, édition 2022 (38)

F. Objectif

Nous savons que la radiothérapie abdominale supérieure peut être à l'origine de complications biliaires à long terme. Plusieurs case reports mentionnent des sténoses biliaires après radiothérapie pour lymphome par exemple (39–41).

Dans le cas de la TARE qui n'est autre que de la radiothérapie interne, il est régulièrement mentionné des complications biliaires post opératoires dans les études sus citées, parfois graves.

Notre expérience à Lille semble également en faveur d'une majoration des complications biliaires.

L'objectif est donc d'étudier la morbi-mortalité post opératoire, notamment biliaire, des hépatectomies secondaires à une TARE.

II. METHODE

A. Population

De 2010 à 2022, tous les patients ayant bénéficié d'une chirurgie hépatique après radio embolisation dans plusieurs centres de références français (Lille, Dijon, Saint-Étienne, Montpellier, Paul Brousse, La pitié, Lyon) ont été inclus. Les critères d'exclusions étaient l'âge inférieur à 18 ans, la présence d'une cirrhose Child-Pugh C, les tumeurs autres que le CHC, les localisations secondaires (les ganglions régionaux ayant été tolérés).

Le diagnostic de CHC a été posé :

- En l'absence de cirrhose, sur résultat anatomopathologique à la suite d'une biopsie lésionnelle
- En présence d'une cirrhose, sur imagerie (scanner ou IRM), avec rehaussement tumoral au temps artériel et washout au temps portal

Les données ont été collectées de façon rétrospective via un tableur Excel ou sur Microsoft Forms par chaque centre.

B. La TARE

1. *Indication*

La TARE a été envisagée à la suite d'un avis en réunion de concertation pluridisciplinaire des tumeurs hépato-biliaires (comprenant des chirurgiens hépato-biliaires, des hépatologues, des radiologues interventionnels, des oncologues), en l'absence de contre-indication (signe d'hypertension portale, ictère biologique, cirrhose décompensée, charge tumorale supérieure à 50%) :

- Soit dans un contexte palliatif pour une lésion initialement non chirurgicale du fait de contact vasculaire ou d'un volume hépatique restant insuffisant,
- Soit dans un optique de downstaging afin de faciliter le geste chirurgical

Après réalisation du work-up, le patient était de nouveau présenté en RCP afin de valider la dosimétrie.

2. *Procédure en deux temps : work up et radioembolisation*

Work-up : les patients bénéficient dans un premier temps, par un radiologue interventionnel, d'une artériographie hépatique globale sous anesthésie locale, le but étant d'obtenir une cartographie de la vascularisation hépatique. Dans un premier temps, l'artériographie permet :

- D'éliminer d'éventuel(s) shunt(s) digestif(s) (qui peuvent être corrigés par embolisation définitive).
- De sélectionner le vaisseau tumoral le plus distal possible par rapport à l'artère hépatique propre tout en restant sélectif sur l'ensemble de la tumeur.

Après positionnement de la sonde dans l'artère souhaitée, une injection de macro-agrégats d'albumine marquée au Technétium 99 est réalisée par le médecin nucléaire. Une scintigraphie réalisée dans l'heure suivant l'injection, permet de mettre en évidence l'éventuelle présence de macro-agrégats d'albumine marquée au niveau du tube digestif (pouvant contre indiquer la TARE si le shunt n'est pas embolisable) et au niveau pulmonaire ; une activité radioactive supérieure à 20 Gy au sein du parenchyme pulmonaire contre indique la TARE (ces shunts sont considérés comme non corrigeables).

Les images sont ensuite incorporées dans un logiciel (SIMPLICIT 90Y à Lille) permettant d'effectuer la segmentation hépatique à savoir : le foie tumoral, le foie non tumoral, le foie perfusé et le foie non perfusé par les macro-agrégats d'albumine marquée.

Une fois cette segmentation faite, le logiciel effectue un calcul de dose avec pour objectif dosimétrique :

- Dose au poumon inférieure à 30 Gy
- Dose au foie total inférieure à 80 Gy
- Dose au foie perfusé inférieure ou égale à 150 Gy
- Dose à la tumeur supérieure à 205 Gy

Ainsi, on peut recueillir les volumes et les doses administrées aux différents volumes, le pourcentage de réserve hépatique (parenchyme hépatique non exposé aux radiations) et la dose théorique à administrer pour une irradiation tumorale satisfaisante en préservant le parenchyme hépatique sain.

Radioembolisation : quinze jours après le work up à l'albumine marquée, en l'absence de contre-indication sur le work up, une nouvelle artériographie hépatique globale est réalisée par le radiologue interventionnel, afin de positionner le microcathéter à l'endroit repéré lors du work up. Le médecin nucléaire va ensuite pouvoir procéder à l'injection progressive des TERASPHERES.

Une tomoscintigraphie hépatique est réalisée dans l'heure suivant l'injection permettant de vérifier la reproductibilité de la répartition de l'yttrium 90 par rapport au Work up.

C. L'hépatectomie

L'indication chirurgicale a également été validée en RCP des tumeurs hépato-biliaires devant :

- Une bonne régression de la taille tumorale et/ou
- Une hypertrophie du FLR supérieure à 0,5% du poids total du patient en l'absence de cirrhose ou 40% du foie total en cas de cirrhose et/ou
- Une perte des contacts vasculaires contre indiquant la chirurgie initialement et/ou
- La disparition d'une thrombose porte tumorale

Le geste d'hépatectomie, réalisé plusieurs mois après la radio embolisation, est discuté en symposium chirurgical validant l'étendue du geste et les éventuelles reconstructions vasculaires ou biliaires.

La technique d'hépatectomie ainsi que la voie d'abord est laissée à l'appréciation du chirurgien, de même que le drainage.

D. Critère(s) de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal de cette étude était la morbi-mortalité post opératoire rattachée à une complication biliaire pouvant se présenter sous différentes formes :

- Une fistule biliaire : définie comme la présence de liquide biliaire objectivé dans les modules de drainage au moins 3 jours de suite ou sur le dosage de sels biliaires au sein du liquide de drainage au moins trois fois supérieure à la bilirubine dans le sang
- Un biliome objectivé par un drainage radiologique ou chirurgical
- Une péritonite biliaire objectivée lors d'une reprise chirurgicale

La gravité de la complication biliaire était graduée selon l'échelle de Dindo-Clavien et selon l'ISGLS. Selon la première classification, les stades III/IV et V, et selon la deuxième, les grades B et C étaient considérés comme des complications sévères.

Les critères de jugement secondaires étaient la morbi-mortalité post opératoire autre que biliaire, la réponse anatomopathologique à la TARE, la récurrence à 1 an.

L'insuffisance hépatique post opératoire était représentée par une diminution du TP, une majoration de l'INR de façon concomitante à une hyperbilirubinémie à partir de J5 post opératoire.

E. Calcul du score de risque de fistule biliaire selon K. Mohkam et al.

En 2018, K. Mohkam et al. ont établi un score de risque de fistule biliaire post-opératoire après hépatectomie classant les patients comme étant à faible risque, à risque intermédiaire ou à haut risque (42). Les facteurs définis en analyse multivariée étaient le saignement per opératoire supérieur à 500 cc, le clampage porte intermittent supérieur à 45 minutes, l'hépatectomie en deux temps selon la technique de ALLPS, la résection anatomique du segment VIII et la transection hépatique dans le plan de la lobectomie droite (figure 9).

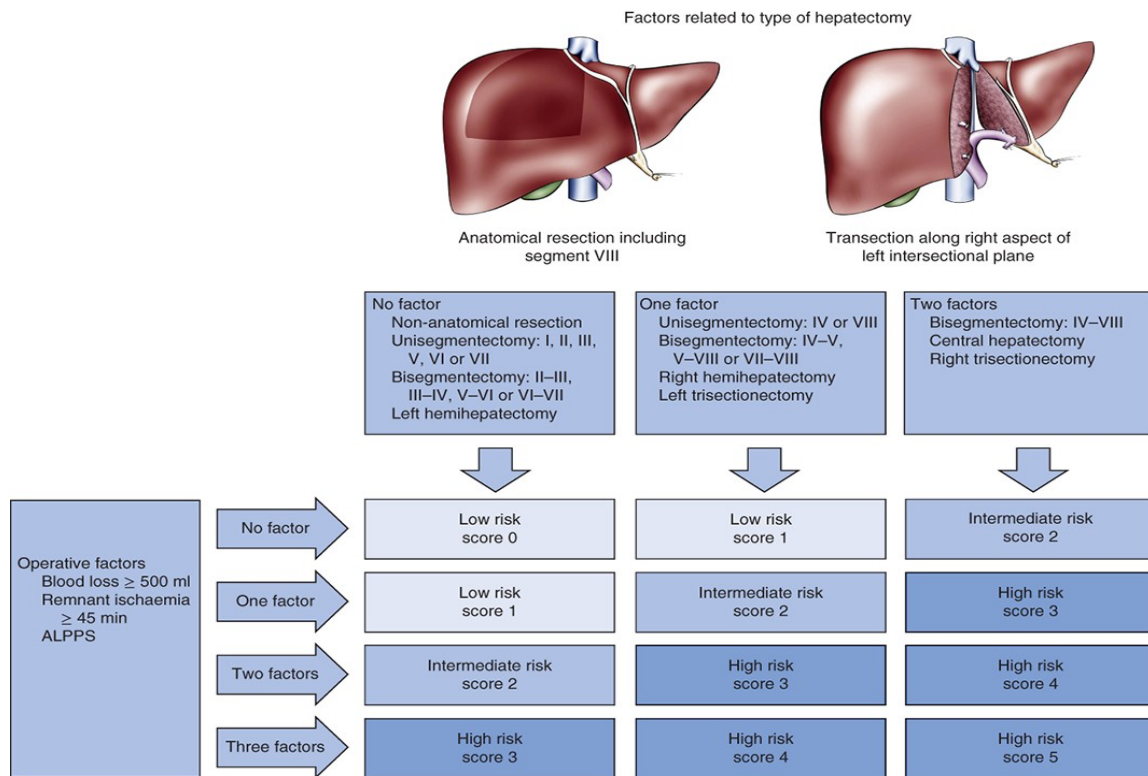


Figure 9: calcul du score de risque de fistule biliaire selon K. Mohkam et al. (42)

Nous avons calculé pour chaque patient de notre cohorte son score de risque de fistule biliaire afin de calculer l'incidence de fistule biliaire post-opératoire dans chaque population de risque.

F. Analyse statistique et déclaration légale

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, multicentrique, rétrospective qui a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés dans le cadre de la réutilisation des données à des fins publics (MR-004 methodology). Dans ce contexte, un consentement par le patient n'est pas nécessaire selon la loi française.

Les données sont présentées sous la forme de médianes, pourcentages ou fréquences selon le type de variable. Des tests de Log-Rank ont été réalisés pour comparer les survies globales et les survies sans récidence.

III. RESULTATS

A. Population

Cinquante-sept patients (44 hommes et 13 femmes) ont été inclus dans notre étude (Tableau 1). L'IMC médian était de 25 kg/m² (18-38 kg/m²). Le ASA score était de 3 pour 32 patients et 2 pour 25 patients. Aucun patient n'était ASA 1. Vingt-huit patients avaient de l'HTA (49%) et 21 étaient diabétiques (37%) dont 9 patients sous insuline (16%).

Trente-huit patients avaient une maladie hépatique sous-jacente (67%), majoritairement Child-Pugh A (36 patients, soit 63%). Tous les patients présentaient une cirrhose compensée avant la TARE mais également avant la chirurgie.

La taille tumorale médiane était de 7 cm (1.8 – 18 cm), avec un contact vasculaire dans 56% des cas (32 patients). Une thrombose tumorale lors du bilan initial était observée chez 23 patients (40%).

Pendant la TARE, la dose médiane délivrée à la tumeur était de 349 Gy (124 – 796 Gy) et la chirurgie était réalisée au moins deux mois après la séance de radioembolisation, avec temps médian entre les deux de 7.3 mois (2 – 28 mois).

Ces constatations concernant la maladie oncologique (taille, contact vasculaire, thrombose porte tumorale) expliquent que la majorité des hépatectomies était des hépatectomies majeures (40 patients soit 74%) ; principalement des hépatectomies droites (24 patients ; 42%), mais également 7 lobectomies droites (12%), puis 5 hépatectomies centrales (9%), et enfin 4 hépatectomies gauches (7%). La majorité des résections était anatomique (48 patients ; 84%). Enfin, sur les 17 résections mineures, 4 incluaient une résection du segment VIII (21%).

Au niveau anatomopathologique, 40 patients présentent une réponse partielle (70%), 13 patients une réponse complète (23%) et 4 patients ne présentent pas de réponse tumorale (7%).

Tableau 1 : Description de la population de l'étude

	Patients n(%)
Sex ratio (M/F)	3.38 (44/13)
IMC* (kg/m ²)	25 (18 – 38)
ASA	
1	0 (0%)
2	25 (44%)
3	32 (56%)
Comorbidités	
Cardiovasculaire	37 (65%)
HTA	28 (49%)
Neurologique	5 (9%)
Diabète	21 (37%)
Insulino-dépendant	9 (16%)
Non insulino-dépendant	12 (21%)
Antécédents de chirurgie abdominale	28 (49%)
Sus-mésocolique	13 (46%)
Autres	2 (7%)
Cirrhoses	38 (67%)
NAFLD/OH/mixe	16 (42%)
Hemochromatose	3 (8%)
Viral	17 (45%)
Child Pugh	
A	36 (63%)
B	2 (3%)
Meld	7 (6-11)
Caractéristiques tumorales	
Taille tumoral médiane (cm)*	7 (1.8 – 18)
Contact vasculaire	33 (58%)
Thrombose vasculaire	23 (40%)
TARE	
Activité injectée (GBq)*	2,87 (0.9 – 9.1)
Dose à la tumeur (Gy)*	349 (124 – 796)
Réserve hépatique*	62.5 (21 – 97)
Temps médian entre la TARE et la chirurgie (mois)*	7.3 (2 – 28)
Réponses anatomopathologiques	
Pas de réponse	4 (7%)
Réponse partielle	40 (70%)
Réponse complète	13 (23%)
Données per-opératoires	
Abord sous costal	48 (84%)
Abord mini-invasif	9 (16%)
Étendue de la résection	
Majeure	42 (74%)
Mineure	15 (26%)
Type de résection	
Anatomique	48 (84%)
Non anatomique	7 (12%)
Combinée	2 (4%)
Clampage	32 (60%)
Temps médian de clampage*	43 (1 – 140)
Perte sanguine médiane (mL)*	450 (100 – 2100)
Transfusion de concentré(s) de culots globulaires	7 (13%)
Temps médian opératoire (min)*	300 (84 – 642)

*Median (min – max)

B. Morbi-mortalité globale de la cohorte

Quarante-trois patients (75%) vont présenter une complication post opératoire toutes causes confondues. Vingt-deux patients (39%) vont présenter une complication grave. Le détail des complications est exposé dans le tableau 2 à l'exception des complications biliaires et DC 5 qui seront détaillées ultérieurement.

Tableau 2 : détails des complications post opératoires

	n(%)	Détail des complications
DC1	5(9%)	Hépatique : ictère sans sténose biliaire
DC2	16(28%)	Digestive : gastroparésie/iléus Urinaire : hématurie/IRA/ RAU/ infection urinaire Vasculaire : EP/ thrombus sur cathéter Métabolique : déséquilibre diabète Septique : bactériémie Hépatique :DOA/Encéphalopathie
DC3a	8(14%)	Respiratoire : Pneumothorax drainé/DRA/épanchement pleural drainé Vasculaire : thrombose porte
DC3b	2(3%)	Chirurgicale : Éviscération Digestive : œsophagite sévère et pancolite
DC4	5(9%)	Septique : infection de liquide d'ascite Respiratoire : défaillance respiratoire sous optiflow et IRA Hépatique : ischémie hépatique (x1) avec thrombose cave
DC5	7(12%)	Détails dans le tableau 4

Concernant l'insuffisance hépatique, la majorité sont de grade C (5 patients ;9%). Trois patients ont présenté une IH malgré une hépatectomie mineure et une hépatopathie CP A5 ou A6. Les résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Insuffisance hépatique post opératoire

	IH grade A selon l'ISGLS	IH grade B selon l'ISGLS	IH grade C selon l'ISGLS
n(%)	4 (7%)	2 (3%)	5 (9%)
Hépatectomie majeure	3	2	3
Hépatectomie mineure	1	0	2

Dans l'ensemble de notre population, 7 patients vont décéder en post-opératoire (12%), dont 5 d'entre eux dans les suites d'un sepsis sévère et 1 secondaire à une hypoglycémie, dans un contexte d'insuffisance hépatique (10.5%). L'origine du sepsis était biliaire pour 2 d'entre eux (3.5%). Les causes de décès sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : cause et caractéristique des patients décédés

Patient	Age	Cause de la mort	Jour post opératoire du décès	Fistule biliaire	Réponse tumorale anatomopathologique à la TARE ²	Étendue de la résection	Fibrose hépatique
1	72	Inhalation	4	Non	Complète	Majeure	F4
2	74	Insuffisance hépatique dans un contexte de fistule biliaire	87	Oui	Partielle	Majeure	F0
3	41	Insuffisance hépatique à l'origine d'un choc septique	11	Non	Partielle	Majeure	F1
4	70	Insuffisance hépatique après péritonite stercorale	6	Non	Complète	Mineure	F4
5	71	Fistule bilio-pleurale	143	Oui	Complète	Majeure	F0
6	73	Insuffisance hépatique à l'origine d'un choc septique	33	Non	Partielle	Majeure	F4
7	67	Hypoglycémie secondaire à une insuffisance hépatique dans un contexte de fistule bilio-duodénale	108	Oui	Partielle	Majeure	F1

C. Complications biliaires

L'incidence de fistules biliaires dans notre population est de 33% (19 patients). Parmi ces patients, 13 patients vont présenter une complication grave (68%). Le détail de la complication biliaire est présenté dans le tableau 5.

Tableau 5: Description des complications biliaires

	Patients n=19 (%)
Type de complication:	
Fistule extériorisée	9 (50%)
Cholépéritoine	2 (11%)
Biliome drainé	8 (44%)
Biliome non drainé	5 (28%)
Dindo-Clavien	
I	4 (21%)
II	2 (10%)
IIIA	6 (33%)
IIIB	3 (16%)
IV	1 (4%)
V	3 (16%)
Grade ISGLS B/C	13 (68%)
Complication biliaire sévère (Dindo-Clavien ≥ 3)	13 (68%)
Jour post opératoire d'apparition de la complication biliaire	18 (1 – 40)
Avant J7	4 (21%)
Après J21	7 (37%)

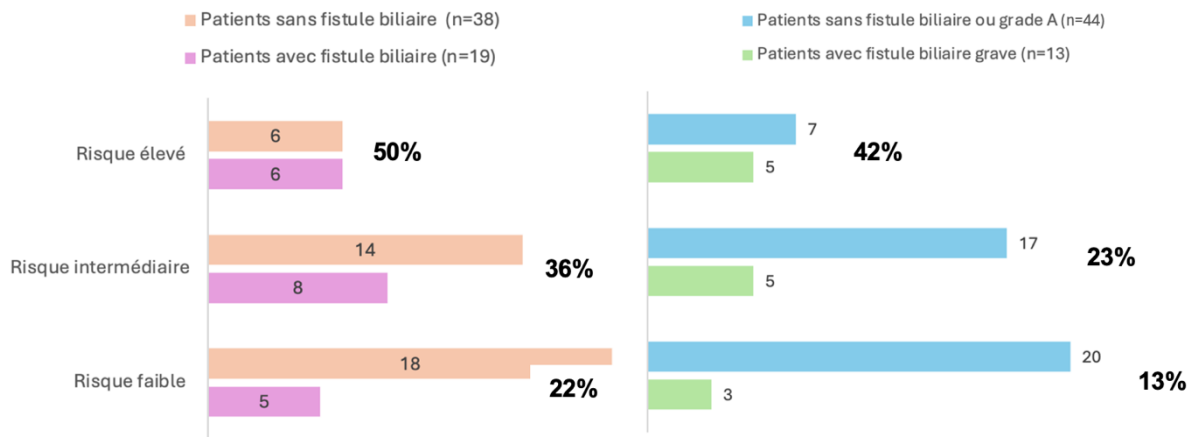
Pour chaque patient de la cohorte, nous avons calculé le score de risque de fistule biliaire selon K. Mohkam et al. (figure 1).

Comme attendu, nous retrouvons une augmentation de l'incidence de complications biliaires en fonction du grade de risque faible/intermédiaire/élevé :

- 22% dans le groupe à faible risque
- 36% dans le groupe à risque intermédiaire
- 50% dans le groupe à risque élevé

Si nous ne considérons que les complications biliaires graves, alors l'incidence est de 13%, 22% et 42% pour les groupes à faible risque, risque intermédiaire et risque élevé respectivement. Les résultats sont résumés sur la figure 10.

Figure 10 : incidence des complications biliaires selon le risque



Enfin, nous avons mis en parallèle les patients avec et sans fistule biliaire concernant la présence de comorbidités, la procédure chirurgicale, les variables per-opératoires et la nécrose tumorale en anatomopathologie (Tableau 6).

Le délai entre la TARE et la chirurgie semble plus court dans le groupe fistule biliaire (respectivement 6 mois (2 – 18.1) contre 8.2 mois (2.4 – 28)).

Le temps opératoire et les pertes sanguines per opératoires semblent plus élevés dans le groupe de patients ayant fait une fistule biliaire, respectivement 300 minutes (86 – 642 min) contre 276 minutes (86 – 487 min) et 700 cc (300 – 2100 cc) contre 400 cc (100 – 1500) respectivement. Cependant, nous trouvons plus de patients ayant bénéficié d'une hépatectomie centrale, d'une hépatectomie droite ou d'une résection du segment VIII dans le groupe sans fistule biliaire (respectivement 4 contre 1 ; 14 contre 10 et 3 contre 1).

Tableau 6 : caractéristiques des patients avec et sans fistule biliaire

	Patients avec une complication biliaire n (%)	Patients sans complication biliaire n (%)
Comorbidités		
ASA		
1	0	0
2	8 (42%)	17 (45%)
3	11 (58%)	21 (55%)
Maladie hépatique sous-jacente	15 (79%)	23 (60%)
Child Pugh A	15 (79%)	21 (55%)
Child Pugh B	0	2 (5%)
Diabète	5 (26%)	16 (42%)
Antécédents de chirurgie abdominale sus méso-colique	7 (37%)	6 (16%)
Caractéristiques tumorales		
Taille tumorale médiane *	9 (2 - 16)	5 (1 - 18)
Invasion vasculaire	10 (53%)	22 (58%)
Thrombose porte tumorale	10 (53%)	13 (34%)
TARE		
Dose à la tumeur médiane (Gy)	318 (137 - 770)	327 (124 - 796)
Temps entre la TARE et la chirurgie (mois)*	6 (2 - 18.1)	8.2 (2.4 - 28)
Procédure chirurgicale		
Hépatectomie droite	10	14
Hépatectomie gauche	1	3
Lobectomie gauche	1	1
Lobectomie droite	3	4
Hépatectomie centrale	1	4
Bisegmentectomie VII-VIII	1	1
Segmentectomie VIII	0	2
Segmentectomie IV	1	0
Bisegmentectomie VI-VII	0	2
Résection atypique	1	3
Left lateral lobectomy	0	4
Caractéristiques per opératoires		
Perte sanguines (cc)*	700 (300 - 2100)	400 (100 - 1500)
Temps d'intervention (min)*	300 (90 - 642)	276 (86 - 487)
Clampage pédiculaire	10 (53%)	22 (58%)
Durée du clampage (min)*	31(15 - 140)	37 (1 - 75)
EVF ²	1 (5%)	2 (5%)
Clampage sus hépatique	2 (10.5%)	1 (3%)
Reconstruction biliaire	1 (5%)	1 (3%)
Reconstruction veineuse	3 (16%)	5 (13%)
Reconstruction artérielle	0	0
Réponse tumorale en anatomopathologie		
Pas de réponse	3 (16%)	2 (5%)
Réponse partielle	12 (63%)	27 (71%)
Réponse complète	4 (21%)	9 (24%)
Évolution à 1 an		
Décès	4 (21%)	6 (16%)
Récidive tumorale	4 (21%)	9 (24%)

*Médiane (min - max)

La complication biliaire semble associée à un séjour hospitalier plus long (médiane de 13 jours, 5 – 215 jours pour les patients avec complication biliaire contre 9 jours, 1 – 38 jours pour les patients sans complication biliaire), et à une augmentation du taux de réhospitalisation dans les 3 mois (10 patients soit 53% dans le groupe complication biliaire contre 9 patients soit 24% dans le groupe sans complication biliaire).

D. Récidive et survie globale

Le taux de mortalité à 1 an était de 16% (9 patients ; 3 patients dans le groupe complication biliaire, 6 dans le groupe sans complication biliaire), la courbe de survie globale est représentée sur la figure 11. La présence d'une complication biliaire n'impact pas significativement la mortalité à long terme (figure 12).

Le taux de récurrence à 1 an était de 22% (13 patients ; 4 dans le groupe fistule biliaire et 9 dans le groupe sans fistule biliaire). Une récurrence précoce à 6 mois a été observée chez les 4 patients souffrant d'une fistule biliaire post opératoire contre 5 patients sur 9 dans le groupe sans fistule. Les résultats concernant la survie sans récurrence sont présentés sur la figure 13. Concernant la présence d'une fistule biliaire post opératoire, elle ne semble pas impacter la récurrence à long terme (figure 14).

Figure 11 : courbe de survie globale selon Kaplan Meier

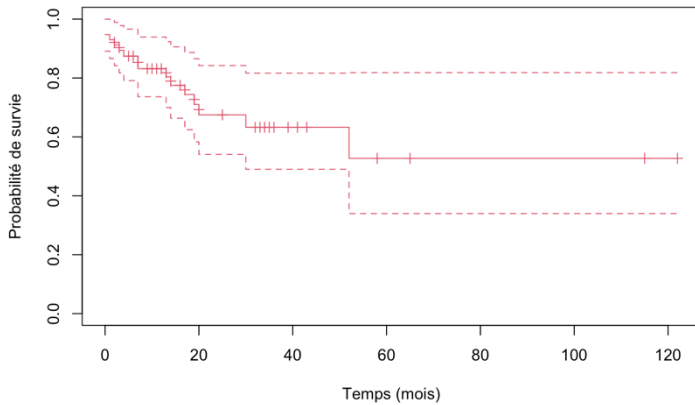


Figure 12 : courbe de survie en fonction de la survenue d'une complication biliaire selon Kaplan Meier

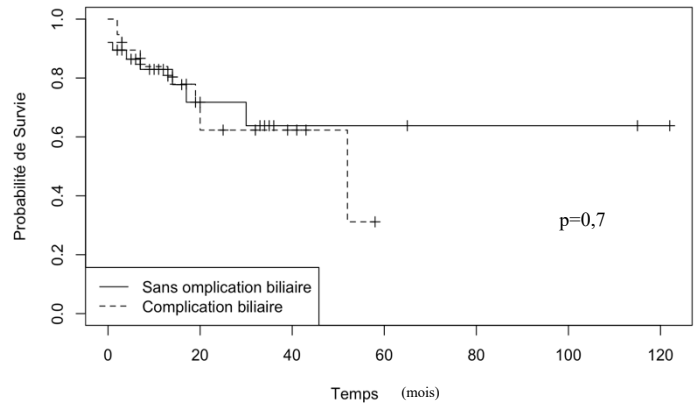


Figure 13 : survie sans récurrence de la population globale selon Kaplan Meier

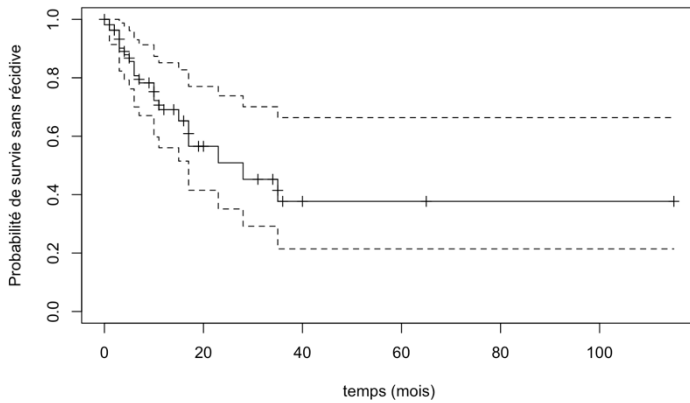
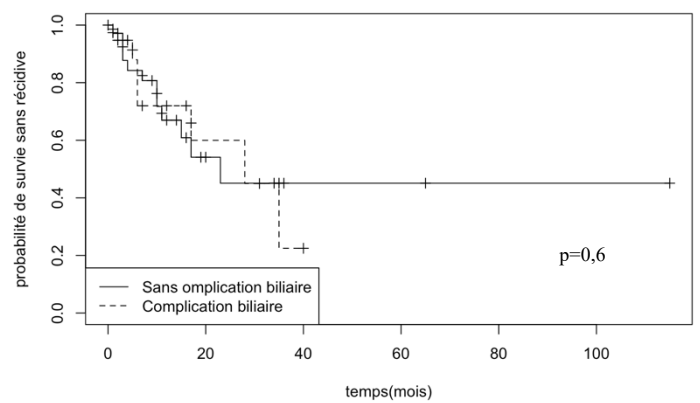


Figure 14: survie sans récurrence en fonction de la survenue d'une complication biliaire post opératoire, selon Kaplan Meier



Dans notre cohorte, 2 patients vont bénéficier d'une TH à plus de 2 ans de la chirurgie initiale (un pour récurrence, l'autre pour insuffisance hépatique). Un patient va décéder d'une insuffisance hépatique secondaire à la fistule biliaire post opératoire 1,5 ans après la chirurgie initiale. Il s'agissait d'un patient en réponse complète.

IV. DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui propose une analyse de la morbi-mortalité post-opératoire biliaire des hépatectomies après TARE en se concentrant spécifiquement sur les complications biliaires. De plus il s'agit d'une étude multicentrique nationale sur 57 patients opérés après TARE. L'étude LEGACY par

exemple qui rapportait une expérience énorme de TARE ne comportait que 11 patients finalement réséqués (14). La résection après TARE reste au vu des recommandations actuelles assez rare et cette série nationale représente l'une des plus larges séries colligées à ce jour.

L'hypothèse avancée dans la littérature selon laquelle l'intervention chirurgicale est rendue plus complexe par l'antécédent de radioembolisation semble validée dans notre cohorte. Cela se traduit par des temps d'intervention et des pertes sanguines importants. Pour rappel, un patient de notre cohorte est décédé à J6 post opératoire d'une défaillance hépatique dans les suites d'une péritonite stercorale alors qu'il n'a bénéficié que d'une hépatectomie mineure, donc possiblement due à une dissection difficile.

Par ailleurs, l'incidence spécifique des complications biliaires dans notre cohorte semble particulièrement élevée (33%). En comparaison, K. Mohkam et al. ne rapportaient dans leur série que 15% de fistule grade B/C dans le groupe considéré à haut risque (dans la cohorte de validation), là où dans notre série, le taux de fistule s'élève même à 42% pour les patients estimés à haut risque (42). Cette comparaison est particulièrement intéressante puisque la cohorte nationale utilisée par K. Mokham et al. s'appuie sur l'expérience de centres français dont la survenue de complications biliaires en particulier de complications graves semble être à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité post opératoire globale et pourrait même avoir une incidence sur la cinétique de la récurrence. Notre hypothèse principale est la cholangite ischémique secondaire à la TARE.

A. Hypothèse de la cholangite ischémique

1. *A propos d'un cas*

Prenons l'exemple d'un patient de notre cohorte, âgé de 73 ans, ayant bénéficié d'une

TARE (5 GBq ; 355 Gy à la tumeur) dans le cadre d'un volumineux CHC du foie droit de 11 cm de grand axe. Devant l'excellente réponse au traitement, il a été proposé en RCP une résection chirurgicale complémentaire, réalisée 8 mois après la TARE. Voici le résumé de quelques constatations radio-cliniques qui nous orientent vers l'hypothèse de la cholangite :

- A l'imagerie,
 - Sur l'artériographie : injection de produit de contraste dans la branche droite de l'artère hépatique permet la mise en évidence de la vascularisation tumorale dans son ensemble, validant l'injection d'yttrium 90 à ce niveau.
 - Sur la scintigraphie (image 1) : activité radiotracéur étendue à la lésion tumorale et au parenchyme hépatique sain péri-lésionnel, arrivant au contact de la plaque hilaire.

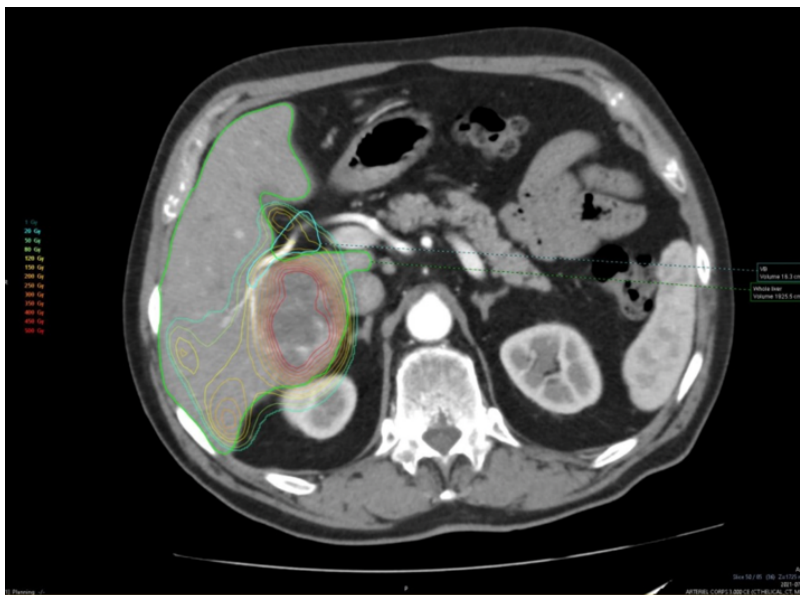


Image 1 : scintigraphie réalisée au décours de l'injection des microbilles, ou l'on visualise la zone d'irradiation de l'yttrium 90, recouvrant en partie la plaque hilaire (représentée ici par la branche droite de l'artère hépatique)

- En per opératoire, le chirurgien mentionne, lors de l'hépatectomie droite, la section d'un canal hépatique droit d'aspect anormal, fragile, difficile à suturer.

Ce patient a présenté en post opératoire une fistule biliaire à haut débit, à l'origine

d'une insuffisance hépatique de révélation retardée (J10 post opératoire au décours d'un sepsis lors d'une pose de prothèse biliaire). L'évolution a malheureusement été défavorable ; le patient est décédé plusieurs mois après l'intervention chirurgicale dans un contexte d'hyperbilirubinémie persistante sans retour à domicile possible (décès au cours de la même hospitalisation).

2. D'un point de vue anatomique

La région du hile hépatique est une région anatomique complexe (Image 2) :

- La veine porte est l'élément le plus postérieur
- La voie biliaire principale chemine le long du bord droit de la veine porte, la convergence biliaire se superposant à la bifurcation portale

- L'artère hépatique propre, dans le même plan que la voie biliaire principale, est située sur le bord gauche de la veine. La bifurcation en branches artérielles droite et gauche a lieu en dessous de la convergence biliaire et la branche droite de l'artère hépatique croise la voie biliaire principale en passant le plus souvent en arrière d'elle, à

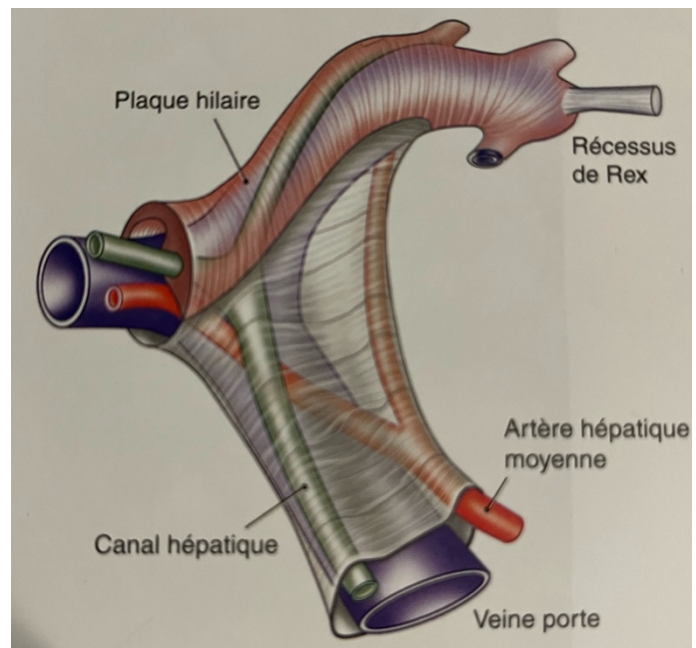


Image 2: rapports anatomiques du pédicule hépatique, extrait page 13 du livre *Chirurgie du foie et de l'hypertension portale*, 2ème édition, Elsevier Masson, par Denis Castaing, René Adam, Daniel Cherqui et Daniel Azoulay

proximité de la convergence biliaire. La branche gauche de l'artère hépatique passe quant à elle plus à distance de la convergence.

Par ailleurs, la branche droite de l'artère hépatique est plus courte, se divisant rapidement en branches sectorielles antérieure et postérieure (Image 3). Contrairement à la branche gauche qui a un trajet plus long, majoritairement extra-hépatique. Elle donnera une artère à destination du segment 4 puis se divisera plus loin pour donner deux artères : une pour le segment 3 et l'autre pour le segment 2.

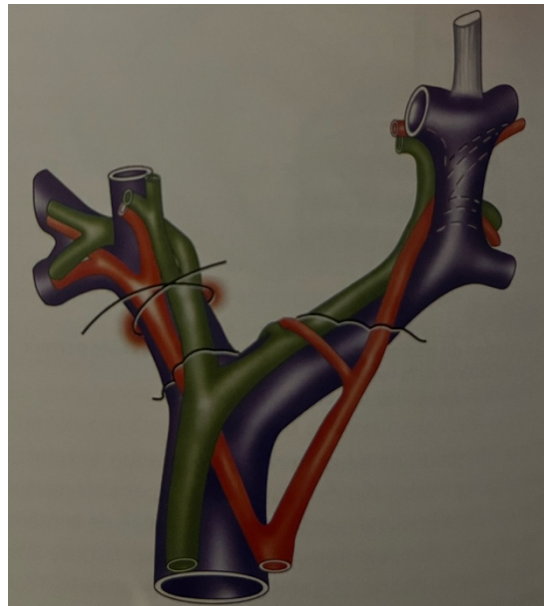


Image 3 : anatomie supra-hilaire, extrait page 70 du livre Chirurgie du foie et de l'hypertension portal, 2ème édition, Elsevier Masson, par Denis Castaing, René Adam, Daniel Cherqui et Daniel Azoulay

Dans notre cohorte, la procédure chirurgicale majoritairement pratiquée dans le groupe complication biliaire est l'hépatectomie droite. Le plan de l'hépatectomie droite se trouve à proximité de la convergence biliaire où se drainent les gros canaux biliaires (image 4).

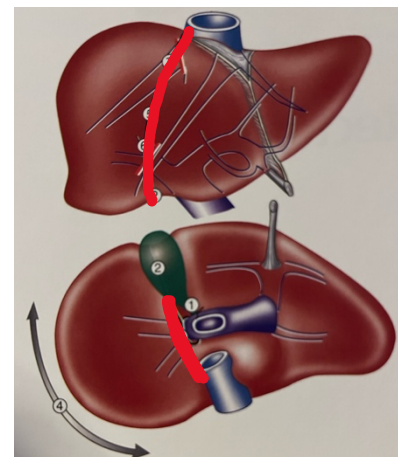


Image 4 : plan de l'hépatectomie droite, schéma modifié page 98 du livre Chirurgie du foie et de l'hypertension portal, 2ème édition, Elsevier Masson, par Denis Castaing, René Adam, Daniel Cherqui et Daniel Azoulay

Si, comme on le pense, la TARE est à l'origine de cholangite ischémique, la radioembolisation dans la branche droite de l'artère hépatique serait à l'origine d'une fibrose ischémique de la convergence et/ou des gros canaux biliaires à proximités. La fibrose limitant les facultés de cicatrisation au niveau de ces canaux biliaires situés

dans le plan de l'hépatectomie droite, pourrait être à l'origine des fistules biliaires post opératoires.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre le rapport qu'il peut y avoir entre la distance de la lésion radioembolisée et la convergence biliaire et/ou la terminaison des canaux sectoriels. Le risque de la fistule biliaire pourrait ainsi être différent selon que la lésion est centro-hépatique ou périphérique. Dans le cas par exemple du patient précédemment décrit, la lésion était dans le secteur para-cave avec lors de l'artériographie, un cathétérisme proximal de la branche droite de l'artère hépatique avec possiblement un reflux vers la convergence biliaire.

3. *D'un point de vue anatomopathologique*

La TARE consiste en l'injection de microsphères radiomarquées dans les artères à destinées tumorales. Ces microsphères mesurent entre 20 et 60 μm , ce qui est similaire à la taille des vaisseaux sanguins du plexus péri-biliaire, ceci pouvant être à l'origine de complications microscopiques.

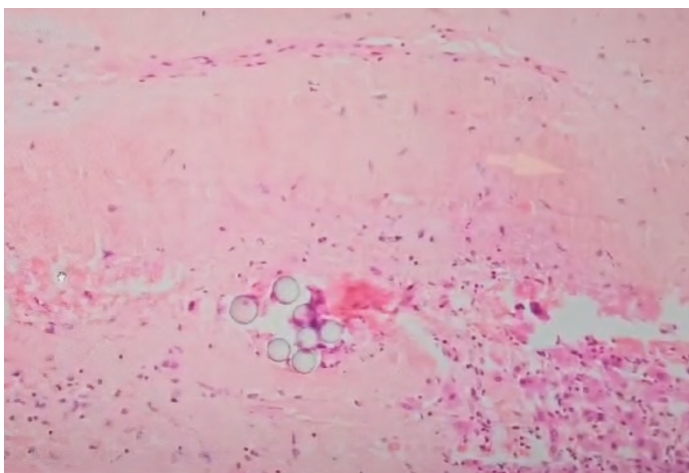


Image 5 : microbilles au sein d'une artériole dans le parenchyme hépatique

A l'échelle microscopique, après relecture des coupes histologiques de certains patients de notre cohorte, on constate des signes de souffrance artérielle sous la forme d'endartérite fibreuse et de l'œdème dans la paroi de l'artère (images 6 et 7).

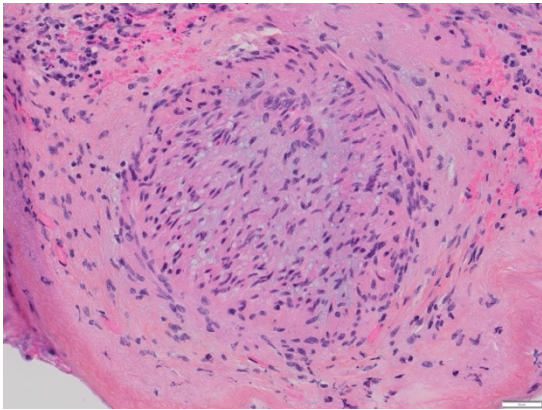


Image 6 : thrombose artérielle avec fibrose proliférative

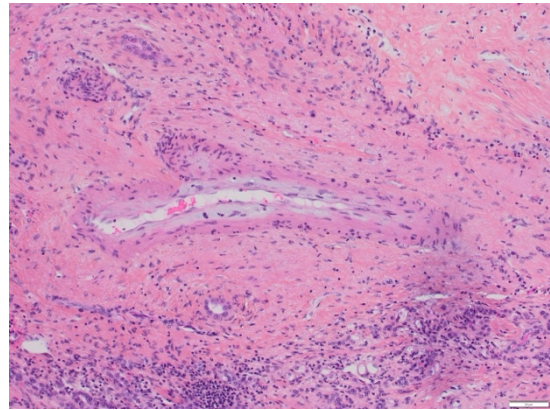


Image 7 : œdème dans la paroi de l'artère avec épaissement fibreux de la paroi à l'origine d'une irrégularité de calibre

A cela s'ajoute, au niveau des gros canaux biliaires à proximité de la convergence, des décollements de l'épithélium de la voie biliaire étendue sur presque la totalité de sa circonférence avec un aspect intermittent de fibrose, pouvant faire évoquer une éventuelle cholangite ischémique à minima (image 8). Les cellules épithéliales se desquament progressivement dans la lumière du canal biliaire (image 9). Un canal biliaire proche de la convergence a également été retrouvé sans épithélium à sa surface (image 10).



Image 8 : schéma d'un canalicule biliaire en zone radioembolisé pour un CHC ; décollement de l'épithélium biliaire sur la moitié de la circonférence

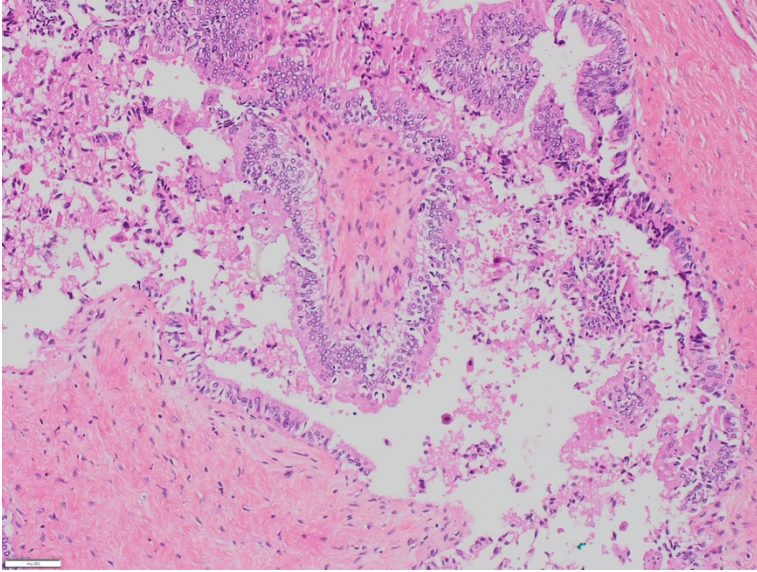


Image 9 : canal biliaire proximal ou l'on peut voir une desquamation de l'épithélium biliaire avec par endroit une disparition de l'épithélium

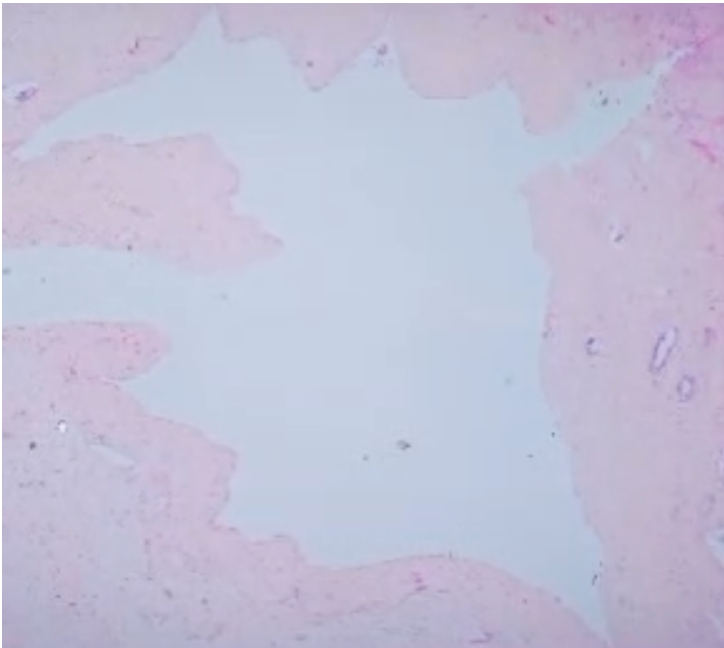


Image 10 : canal biliaire proche de la convergence, disparition de l'épithélium

4. Influence de la dose injectée et effet rémanent

L'effet dose dépendant : Nous savons que la réponse tumorale est dose dépendante (14). Aucune étude ne mentionne de dose injectée maximum. Nous avons des seuils à ne pas dépasser pour le foie total, les poumons et le parenchyme hépatique sain et une dose minimale à injecter à la tumeur de 200 Gy.

Le projet initial étant palliatif, le but est d'injecter une dose à la tumeur maximale pour

optimiser les chances d'avoir une réponse complète conduisant jusqu'à la description des segmentectomies radicales avec des doses à la tumeur largement supérieures à 400 Gy.

L'augmentation progressive des doses injectées est justifiée par l'efficacité de la technique. Cependant cette grande efficacité conduit à s'interroger parfois sur l'opportunité de la chirurgie. Il n'y a aucune raison de penser que l'atteinte radicale des voies biliaires ne serait pas, elle aussi, dose dépendante. L'atteinte focale des voies biliaires lors de traitements localisés est connue et se traduit par exemple par des dilatations biliaires post radiothérapie externe stéréotaxique. L'évaluation pré thérapeutique permet d'évaluer la réserve hépatique, correspondant au volume de parenchyme hépatique non tumoral épargné par la radiothérapie. Il s'agit à l'heure actuelle du principal indice pré thérapeutique utilisé pour se prémunir de complications hépatiques. Cette réserve hépatique représente surtout le pourcentage d'hépatocytes épargnés par l'irradiation. Elle ne tient pas compte des voies biliaires. Je vais prendre l'exemple du cholangiocarcinome du hile pour illustrer mon propos : une toute petite lésion tumorale mal située sur la convergence peut avoir un impact majeur sur le fonctionnement hépatique et sur la stratégie thérapeutique en termes d'épargne et de sacrifice parenchymateux alors que le parenchyme hépatique en lui-même est épargné par cette lésion tumorale. La simple considération du volume hépatique nous semble donc insuffisant si l'on ne prend pas garde de respecter les voies biliaires sous-jacentes. Il apparaît donc utile de définir une dose toxique à la convergence à ne pas dépasser en particulier lorsqu'une chirurgie semble possible à envisager secondairement (stratégie néoadjuvante, stratégie d'hypertrophie du FLR par exemple).

L'effet rémanent de la radiothérapie : En anatomopathologie, le fait de ne pas observer une nécrose de la paroi biliaire n'est finalement pas étonnant. En effet, dans le cas de la radiothérapie externe, il n'y a pas de souffrance aiguë des voies biliaires mais une réaction beaucoup plus tardive, des années plus tard sous la forme d'une cholangite ischémique, c'est-à-dire des irrégularités de la paroi des canaux biliaires à l'imagerie, à l'origine de sténoses et de dilatations, pouvant être symptomatiques du fait de la dilatation biliaire d'amont, de la formation de lithiase intra-hépatique ou d'angiocholite.

Ce qui change avec la TARE, c'est la dose. En effet, en radiothérapie externe sus mésocolique, la dose est rarement supérieure à 30 ou 40 Gy, le risque étant l'apparition d'un RILD.

Ici, devant la possibilité de faire de la radiothérapie directement intra hépatique de façon ciblée, sans atteinte du parenchyme hépatique sain au-delà de la diffusion de l'yttrium 90, la dose injectée peut être beaucoup plus importante (notamment lors de la segmentectomie radicale qui est le geste le plus ciblé, les doses à la tumeur pouvant aller jusqu'à plus de 1 000 Gy dans les cohortes de R. Salem). De la même façon qu'en radiothérapie externe, nous pouvons nous attendre à avoir des complications biliaires tardives.

À Lille, sur tous les patients ayant bénéficié d'une radioembolisation, un patient a présenté une sténose sous la convergence biliaire sans syndrome de masse et brossage endo-biliaire négatif à 3 ans de la TARE. Rappelons juste que l'espérance de vie d'un patient bénéficiant d'une TARE pour un CHC non résécable est de 2 ans, ceci pouvant expliquer la faible incidence des complications biliaires à distance. Malheureusement, le patient est rapidement décédé et aucun diagnostic n'a été posé. De la même façon, un patient de notre cohorte a présenté un biliome post opératoire

asymptomatique raison pour laquelle aucun traitement n'a été réalisé dans l'immédiat. Cependant, le biliome a progressivement augmenté de taille, devenant sténosant sur le canal hépatique gauche, nécessitant un drainage des voies biliaires endoscopique à 2 ans de la chirurgie initiale.

Quand les patients sont opérés après TARE, nous supposons que la chirurgie ne fait que précipiter la complication en forçant les tissus à cicatriser. Seulement, sur des canaux biliaires mal vascularisés et fragilisés, la cicatrisation ne se fait pas et la fistule apparaît. Par ailleurs, cette ischémie biliaire partielle pourrait expliquer la survenue tardive de la fistule biliaire en post opératoire, la physiopathologie étant différente de la fistule biliaire habituelle.

B. Les limites

Les principales limites de cette étude sont son caractère rétrospectif et un faible effectif empêchant de faire des analyses statistiques pertinentes.

Cependant, il s'agit malgré tout de la plus grosse cohorte étudiant la morbi-mortalité de la chirurgie hépatique après radioembolisation. De plus, son caractère national montre l'optimisation du recrutement.

Le caractère rétrospectif rend également difficile le recueil des données d'imagerie ainsi que de dosimétrie interne avec des pratiques parfois différentes d'un centre à l'autre et d'un patient à l'autre en fonction du contexte dans lequel a été décidée la TARE. Cela rend impossible la recherche de facteurs prédictifs de fistules biliaires mais n'enlève rien à la force de la conclusion de ce travail en faveur, sur l'expérience nationale d'une majoration important du risque post opératoire.

C. La radioembolisation en néoadjuvant, une bonne idée ?

Les CHC ont longtemps été considérés comme radio-résistants du fait d'une capacité limitée à délivrer une forte dose de radiothérapie sans être toxique sur le parenchyme hépatique non tumoral. Le RILD en est la principale complication. La radioembolisation est donc un réel progrès dans la prise en charge du CHC notamment grâce à ses effets annexes comme l'hypertrophie parenchymateuse contralatérale.

L'EASL autorise jusqu'à 6% de mortalité en chirurgie hépatique chez le patient cirrhotique et 10% dans le cas de la transplantation hépatique. Dans notre cohorte, la mortalité est de 12%, à peu près similaire à la greffe.

Cependant, ce qu'il est nécessaire de rappeler, c'est qu'il s'agit initialement de patients palliatifs, majoritairement BCLC B et C, c'est-à-dire avec une espérance de vie, respectivement, d'en moyenne 2 ans et 1 an.

Le fait de pouvoir réaliser une résection R0 de la tumeur chez ces patients peut nous faire espérer rattraper une espérance de vie similaire au CHC BCLC A.

Cela doit-il justifier d'une morbi-mortalité importante post opératoire ? L'objectif étant de guérir, la conscience collective aurait tendance à dire que oui.

Cependant, comme nous l'avons vu sur la figure 10, le suivi oncologique ne semble pas aussi favorable qu'espéré avec 22% de récurrence (13 patients) et 16% (9 patients) de mortalité à 1 an. Parler de prise en charge curative semble donc précipité.

De plus, sur les 7 patients décédés en post opératoire, 3 patients étaient en réponse complète anatomopathologique ; la question de la légitimité de l'indication chirurgicale se pose.

Des améliorations de la procédure semblent donc nécessaires voir même indispensables :

- La nécessité d'établir des seuils de dose à injecter dans un contexte néoadjuvant
- Privilégier la TARE néoadjuvante pour des CHC à distance de la convergence biliaire
- De surveiller les voies biliaires après réalisation de la TARE notamment par la réalisation d'une bili-IRM avant la chirurgie
- Se poser la question de la prise en charge chirurgicale en cas de réponse complète radiologique à la vue de la surmorbi-mortalité post opératoire
- De définir la procédure chirurgicale en tenant compte de la scintigraphie post-TARE afin de se mettre à distance de la zone potentiellement ischémique lors de la parenchymotomie. Il faut également savoir se poser la question de la résection de la convergence biliaire avec reconstruction par anastomose bilio-digestive à distance de la zone irradiée si la convergence semble avoir été irradiée et n'apparaît pas macroscopiquement saine
- Le tout de façon collégiale, avec des hépatologues, des médecins nucléaires, des radiologues et des chirurgiens.

Ces différentes suggestions pourraient permettre d'établir un protocole de prise en charge dans le cadre d'une étude observationnelle prospective afin d'observer leurs impacts sur l'incidence de la morbi-mortalité post opératoire et surtout de valider à long terme le bénéfice de survie apporté par cette chirurgie d'opportunité par rapport à la TARE seule.

En l'état actuel des connaissances, il apparaît donc difficile de proposer une étude

randomisée prospective proposant la TARE en traitement néoadjuvant pour des CHC résécables d'emblée et ce pour les raisons détaillées précédemment.

V. CONCLUSION

La TARE est une avancée majeure dans la prise en charge du CHC localement avancé. Les excellents résultats cliniques, radiologiques et biologiques, transformant potentiellement le pronostic de certains patients. Notre étude suggère cependant de façon assez claire qu'il existe un risque de surmorbidity chez ces patients, en particulier d'origine biliaire avec un impact sur les suites opératoires et peut être le pronostic. Dans ces conditions, plus d'études sont nécessaires pour parfaire notre connaissance des phénomènes responsables de ces complications et ainsi parfaire nos protocoles. Il sera alors possible d'envisager l'utilisation de la TARE en néoadjuvant dans un objectif d'optimisation du traitement par des stratégies combinées telles que nous les connaissons dans d'autres pathologies tumorales.

Bibliographie

1. Kudjawu YC. FRÉQUENCE DES FACTEURS DE RISQUES DE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE EN FRANCE EN 2017 : ÉTUDE À PARTIR DE L'APPARIEMENT DES INFORMATIONS DU SYSTÈME NATIONAL DE DONNÉES DE SANTÉ / FREQUENCY OF RISK FACTORS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN FRANCE IN 2017: STUDY BASED ON THE MATCHING OF INFORMATION FROM THE NATIONAL HEALTH DATA SYSTEM.
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 1 sept 2018;69(3):718-35.
3. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
4. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, et al. Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. mars 2021;45(2):101590.
5. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including α -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology*. 1 oct 2012;143(4):986-994.e3.
6. Simon N, Warner RRP, Baron MG, Rudavsky AZ. INTRA-ARTERIAL IRRADIATION OF CARCINOID TUMORS OF THE LIVER. *Am J Roentgenol*. mars 1968;102(3):552-61.
7. Aperçu Scopus - Scopus - Détails du document - Effets des microsphères de verre d'yttrium artériel hépatique 90 chez le chien [Internet]. [cité 14 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0023869995&origin=inward&txGid=7afc577b51ccd77129d63b94215e22e8>
8. Salem R, Thurston KG, Carr BI, Goin JE, Geschwind JFH. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. sept 2002;13(9 Pt 2):S223-229.
9. Geschwind JFH, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. nov 2004;127(5 Suppl 1):S194-205.
10. Salem R, Lewandowski R, Roberts C, Goin J, Thurston K, Abouljoud M, et al. Use of Yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. avr 2004;15(4):335-45.
11. Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JFH, et al. Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Intrahepatic Yttrium 90 Microspheres: A Risk-Stratification Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. févr 2005;16(2):195-203.
12. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium Microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies. *J Vasc Interv Radiol*. août 2006;17(8):1251-78.
13. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes. *Gastroenterology*. 1 janv 2010;138(1):52-64.
14. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatol Baltim Md*. nov 2021;74(5):2342-52.

15. Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, Memon K, Gates VL, Ryu RK, et al. Radiation lobectomy: Time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol.* 1 nov 2013;59(5):1029-36.
16. Shehta A, Lee JM, Suh KS, Kim HC, Hong SK, Cho JH, et al. Bridging and downstaging role of trans-arterial radio-embolization for expected small remnant volume before liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Hepato-Biliary-Pancreat Surg.* 30 nov 2020;24(4):421-30.
17. Pereira H, Bouattour M, Dioguardi Burgio M, Assenat E, Grégory J, Bronowicki JP, et al. Health-related quality of life in locally advanced hepatocellular carcinoma treated by either radioembolisation or sorafenib (SARAH trial). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* sept 2021;154:46-56.
18. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* juill 2018;36(19):1913-21.
19. Rieke J, Sangro B, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, De Toni E, et al. LBO-005 - The impact of combining Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with Sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The Soramic trial palliative cohort. *J Hepatol.* 1 avr 2018;68:S102.
20. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology [Internet].* 8 mars 2022 [cité 1 avr 2024]; Disponible sur: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.211806>
21. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* déc 2016;151(6):1155-1163.e2.
22. Kulik LM, Mulcahy MF, Hunter RD, Nemcek Jr. AA, Abecassis MM, Salem R. Use of yttrium-90 microspheres (TheraSphere®) in a patient with unresectable hepatocellular carcinoma leading to liver transplantation: A case report. *Liver Transpl.* 2005;11(9):1127-31.
23. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere®) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: Downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol.* 2006;94(7):572-86.
24. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* déc 2016;151(6):1155-1163.e2.
25. Lewandowski et al. - 2009 - A Comparative Analysis of Transarterial Downstaging.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.amjtransplant.org/action/showPdf?pii=S1600-6135%2822%2927116-0>
26. Aliseda D, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, Rodríguez-Fraile M, Bilbao JI, Benito-Boillos A, et al. Liver Resection and Transplantation Following Yttrium-90 Radioembolization for Primary Malignant Liver Tumors: A 15-Year Single-Center Experience. *Cancers.* janv 2023;15(3):733.
27. Lewandowski RJ, Donahue L, Chokeyanachaisakul A, Kulik L, Mouli S, Caicedo J, et al. 90Y radiation lobectomy: Outcomes following surgical resection in patients with hepatic tumors and small future liver remnant volumes. *J Surg Oncol.* 2016;114(1):99-105.
28. Aliseda D, Rotellar F, Sancho L, Batidas JF, Martínez de la Cuesta A, Rodríguez-Fraile M. Surgery and radioembolization of liver tumors. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*

Engl Ed. 1 juill 2023;42(4):265-71.

29. Noda C, Williams GA, Foltz G, Kim H, Sanford DE, Hammill CW, et al. The Safety of Hepatectomy after Transarterial Radioembolization (TARE): Single Institution Experience and Review of the Literature. *J Surg Oncol*. nov 2020;122(6):1114-21.
30. Lemaire M, Lucidi V, Bouazza F, Katsanos G, Vanderlinden B, Levillain H, et al. Selective internal radiation therapy (SIRT) before partial hepatectomy or radiofrequency destruction for treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a feasibility and safety pilot study. *HPB*. juill 2018;20(7):641-8.
31. Labgaa I, Tabrizian P, Titano J, Kim E, Thung SN, Florman S, et al. Feasibility and safety of liver transplantation or resection after transarterial radioembolization with Yttrium-90 for unresectable hepatocellular carcinoma. *HPB*. 1 nov 2019;21(11):1497-504.
32. Melstrom LG, Eng OS, Raoof M, Singh G, Fong Y, Latorre K, et al. Is hepatectomy safe following Yttrium-90 therapy? A multi-institutional international experience. *HPB*. nov 2019;21(11):1520-6.
33. Henry LR, Hostetter RB, Ressler B, Bowser I, Yan M, Vaghefi H, et al. Liver Resection for Metastatic Disease After Y90 Radioembolization: A Case Series with Long-Term Follow-Up. *Ann Surg Oncol*. 1 févr 2015;22(2):467-74.
34. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. juill 2018;69(1):182-236.
35. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 1 juill 2020;21(7):947-56.
36. Kulik L, Vouche M, Koppe S, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ganger D, et al. Prospective randomized pilot study of Y90 +/- sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1 août 2014;61(2):309-17.
37. Baker T, Tabrizian P, Zendejas I, Gamblin TC, Kazimi M, Boudjema K, et al. Conversion to resection post radioembolization in patients with HCC: recommendations from a multidisciplinary working group. *HPB*. 1 juill 2022;24(7):1007-18.
38. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. mars 2022;76(3):681-93.
39. Cherqui D, Palazzo L, Piedbois P, Charlotte F, Duvoux C, Duron JJ, et al. Common bile duct stricture as a late complication of upper abdominal radiotherapy. *J Hepatol*. 1 janv 1994;20(6):693-7.
40. Gorea G, Demy M, Tran Van Nhieu J, Tigori J, Aubé C, Cherqui D, et al. Radiation-induced cholangitis with hepatocellular carcinoma. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 janv 2010;34(1):35-9.
41. Martenson JA, Gunderson LL, Buskirk SJ, Nagorney DM, Martin JK, May GR, et al. Hepatic Duct Stricture After Radical Radiation Therapy for Biliary Cancer: Recurrence or Fibrosis? *Mayo Clin Proc*. 1 juill 1986;61(7):530-6.
42. Mohkam K, Farges O, Vibert E, Soubrane O, Adam R, Pruvot FR, et al. Risk score to predict biliary leakage after elective liver resection. *Br J Surg*. 1 janv 2018;105(1):128-39.

AUTEURE : Nom : DANANAI

Prénom : Céline

Date de soutenance : mercredi 17 avril 2024

Titre de la thèse : Morbi-mortalité des hépatectomies après radioembolisation : retour d'expérience à propos d'une série rétrospective multicentrique française

Thèse - Médecine - Lille « 2024 »

Cadre de classement : radiologie interventionnelle, médecine nucléaire et chirurgie digestive

DES + FST/option : chirurgie digestive

Mots-clés : radioembolisation, SIRT, TARE, chirurgie hépatique, fistule biliaire, hépatectomie, carcinome hépatocellulaire

Résumé :

La radioembolisation avant chirurgie hépatique est une nouvelle approche dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires (CHC) non métastatiques et non résécables d'emblée (du fait de la proximité des vaisseaux ou d'une charge tumorale trop importante à l'origine d'un futur foie restant insuffisant). Dans ce contexte, il s'agit donc d'une chirurgie d'opportunité, dans le cadre d'une prise en charge curative.

Au CHU de Lille, 6 patients ont bénéficié de cette prise en charge et nous avons constaté une incidence élevée des complications post-opératoires, notamment biliaires, raison pour laquelle nous avons décidé de mener ce travail.

Nous avons donc effectué un recueil de données rétrospectif multicentrique dans 8 centres hospitalo-universitaires de France de tous les patients ayant bénéficié d'une radioembolisation hépatique à l'yttrium 90 pour CHC suivie d'une hépatectomie entre 2010 et 2022. Les résultats sont présentés sous la forme d'incidence, de pourcentage et médiane (min – max). Les complications biliaires ont été graduées selon la classification de Dindo Clavien et selon l'ISGLS.

Cinquante-sept patients ont été inclus dans l'étude. Dix-neuf patients (33%) ont fait une complication biliaire dont 13 patients (23%), une complication biliaire grave. Le taux de mortalité était de 12% (7 patients) dont 5 (9%) secondaires à un sepsis dans les suites d'une insuffisance hépatique ou d'une fistule biliaire.

En conclusion, le taux de complication biliaire semble anormalement plus élevé que ce qu'on peut lire dans la littérature. Notre hypothèse principale est la cholangite ischémique. Envisager la TARE en néoadjuvant nécessite la mise en place d'un protocole afin d'optimiser l'efficacité et la sécurité de la procédure.

Composition du Jury :

Président : Professeur S. TRUANT

Assesseurs : Professeur E. BOLESLAWSKI, Docteur G. SERGENT, Docteur C. BAILLET

Directeur de thèse : Docteur G. MILLET